



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE**

LAYLA WANDERLEY CORDEIRO

**MARCADORES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM UMA
POPULAÇÃO RURAL EXPOSTA A AGROTÓXICOS**

**LAGARTO-SE
2016**

LAYLA WANDERLEY CORDEIRO	MARCADORES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM UMA POPULAÇÃO RURAL EXPOSTA DE INTOXICAÇÃO A AGROTÓXICOS	2016

LAYLA WANDERLEY CORDEIRO

**MARCADORES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM UMA
POPULAÇÃO RURAL EXPOSTA A AGROTÓXICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientador: Prof. Dra. Cláudia Cristina Kaiser

**LAGARTO-SE
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

C794m Cordeiro, Layla Wanderley
Marcadores da função tireoidiana em uma população rural exposta a agrotóxicos / Layla Wanderley Cordeiro ; orientador Prof^a. Dr^a. Cláudia Cristina Kaiser – Lagarto, 2016.
99 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) -
Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Exposição ocupacional. 2. Agrotóxicos. 3. Disruptores endócrinos. 4. Hormônios tireoidianos. I. Kaiser, Cláudia Cristina, Orient. II. Título.

CDU 614.878 (813.7)

LAYLA WANDERLEY CORDEIRO

**MARCADORES DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM UMA
POPULAÇÃO RURAL EXPOSTA A AGROTÓXICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof^a. Dra. Claudia Cristina Kaiser

1º Examinador: Prof. Dr. Miburge Gois Júnior (membro interno I - Presidente)

**2º Examinador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira (membro externo – UFS –
Departamento de Medicina)**

**3º Examinador: Prof^a. Dr. Viviane Correia Campos Almeida (membro externo – UFS-
Departamento de Medicina)**

Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke (membro suplente)

PARECER

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que estiveram comigo nessa experiência de mestrado nos últimos 2 anos,

À Deus pela vida e oportunidade de ser melhor a cada dia,

À minha família querida pelo incentivo e segurança, minha mãe Denise, meu pai Jorge e meus irmãos Vitor e Cris, que são meu porto seguro.

Ao meu querido marido, Diego, que esteve ao meu lado me incentivando e me motivando para que a jornada fosse sempre mais leve, colaborando para o meu crescimento e comemorando as minhas conquistas.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Cláudia Cristina Kaiser, pela oportunidade de entrar nesse programa de mestrado, pela confiança em mim depositada, apoio e contribuições prestadas. Serei eternamente grata.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde (PPGCAS), pelo apoio e contribuições para a minha formação nessa jornada de ser, verdadeiramente, Professor.

Aos colegas do Programa, que sem dúvida, fizeram a diferença nessa caminhada, pelos momentos compartilhados com muito bom humor e colaboração, tornando o mestrado um aprendizado para a vida.

Ao Prof. Dr. Fabiano Alvim Pereira pelas ricas contribuições na estatística deste trabalho,

Aos trabalhadores rurais da citricultura dos municípios de Boquim, que aceitaram participar da pesquisa confiando no nosso trabalho. Sem a participação de vocês este trabalho não seria possível!

Ao Ministério Público do Trabalho do Estado de Sergipe pelo apoio financeiro no desenvolvimento da pesquisa,

Por fim, a todos que de algum modo, contribuíram para a construção e realização desta dissertação,

Meu sincero reconhecimento!

RESUMO

Os agrotóxicos estão entre os mais importantes fatores de risco para a saúde dos trabalhadores e para o meio ambiente. Muitos são reconhecidos por suas ações como disruptores endócrinos, levando a alterações nos marcadores de função tireoidiana. O objetivo do estudo foi investigar a associação entre a exposição ocupacional aos agrotóxicos organofosforados e os marcadores de função tireoidiana de citricultores. Participaram do estudo 208 trabalhadores rurais envolvidos na cultura de laranja do município de Boquim no período de abril 2015 a abril 2016. Responderam o questionário contendo informações sociodemográficas, perfil de saúde e de risco ocupacional. Foram colhidas amostras de sangue dos trabalhadores para a análise da função tireoidiana. A maior parte dos trabalhadores moram na zona rural 131 (72,0 %), pertencem às classes sociais D e E (50,8%) e são predominantemente homens 161 (77,4%). A análise do perfil de saúde demonstrou presença de sintomatologia característica frequentemente associada à intoxicação por organofosforados. Foi relatado fraqueza muscular (45,9%), alteração na pele (36,3%), tremor noturno (17,2%) e convulsões (2,2%). Com relação às variáveis ocupacionais, a maioria dos entrevistados relataram ter algum tipo de contato, direto ou indireto, com o agrotóxico (92,3%) e estavam expostos aos pesticidas a um período superior a 5 anos (66,1%). Os marcadores bioquímicos da função tireoidiana analisados foram: TSH (hormônio tireoestimulante) com 10,5% dos valores alterados, T4 livre (tiroxina) com 41,4% dos valores reduzidos, T3 total (triiodotironina) com 3,2% de valores alterados. Níveis alterados de anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) de e anti-tireoglobulina (Anti-Tg) foram encontrados em 14,7% e em 9,3% dos casos, respectivamente. Os níveis de TSH e T3 total alterados predominaram nas mulheres e os de T4 livre reduzidos predominaram nos homens; todos tiveram uma frequência de valores alterados maior na quinta década de vida. Já a presença de autoimunidade positiva predominou nas mulheres e teve uma frequência maior na quarta década de vida para o Anti-TPO e quinta para o Anti-Tg. **Conclusão:** As variáveis de exposição aos pesticidas organofosforados avaliadas nessa população não demonstraram associação com alterações dos hormônios TSH, T4 livre e T3 Total e com os diagnósticos de hipotireoidismo franco, hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo.

Descritores: exposição ocupacional; agrotóxicos; disruptores endócrinos; hormônios tireoidianos.

ABSTRACT

Pesticides are among the most important risk factors for the health of workers and the environment. Many are recognized for their actions as endocrine disruptors, leading to changes in thyroid function markers. The aim of the study was to investigate the association between occupational exposure to organophosphate pesticides and thyroid function markers growers. The study enrolled 208 rural workers involved in the orange culture Boquim municipality in April 2015 to April 2016. They answered the questionnaire containing demographic information, health profile and occupational risk. Blood samples were collected for analysis of thyroid function. A large part of the workers live in the countryside 131 (72.0%), belong to social classes D and E (50.8%) and are predominantly male 161 (77.4%). The health profile analysis showed the presence of characteristic symptoms often associated with organophosphate poisoning. Muscle weakness has been reported (45.9%), skin disorders (36.3%), tremor night (17.2%) and seizures (2.2%). With regard to occupational variables, most responders reported having some kind of long, direct or indirect, with the pesticide (92.3%) and were exposed to pesticides to a period longer than five years (66.1%). Biochemical markers of thyroid function were analysed: TSH (thyroid stimulating hormone) with 10.5% of changed values, free T4 (thyroxine) with 41.4% of the reduced values, total T3 (triiodothyronine) with 21.8% of altered values. Altered levels of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and of anti-thyroglobulin (anti-Tg) were found in 14.7% and 9.3% of cases, respectively. TSH levels and altered T3 predominated in women, and reduced free T4 predominated in men; all had a higher frequency in the fifth decade of life. The presence of positive autoimmunity predominated in women and had a higher frequency in the fourth decade of life for Anti-TPO and fifth for Anti-Tg. **Conclusion:** The exposure variables to organophosphate pesticides evaluated in this population showed no association with changes in serum TSH, free T4 and total T3 and with overt hypothyroidism diagnosis, subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism.

Keywords: pesticides; occupational exposure; endocrine disruptors; thyroid hormones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Produção agrícola em Sergipe, 2012

Figura 2: Consumo de agrotóxicos e intoxicações registradas no SINAN, Sergipe – 2007 a 2012

Figura 3. Fórmulas estruturais do DDT e seus metabólitos DDD e DDE.

Figura 4. Estrutura química do composto organofosforado.

Figura 5. Estrutura química do composto carbamato.

Figura 6. Localização Geográfica do Município de Boquim, em relação à capital Aracaju (IBGE 2010)

Figura 7. Distribuição da população rural do estado de Sergipe (IBGE 2010)

Figura 8. Fluxograma de técnica de amostragem

Figura 9. Fluxograma da coleta de dados

Figura 10. Frequência das alterações na função tireoidiana conforme a década de vida.

Figura 11. Frequência das patologias tireoidianas conforme a década de vida

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Consumo de agrotóxicos por área plantada, Sergipe 2007 a 2012

Tabela 2. Classificação dos agrotóxicos de acordo com os efeitos à saúde humana

Tabela 3. Classificação de periculosidade dos agrotóxicos para o meio ambiente

Tabela 4. Estudos epidemiológicos da exposição a pesticidas não persistentes e os níveis de hormônios tireoidianos

Tabela 5. Características sócio-demográficas da população estudada

Tabela 6. Indicadores de saúde dos trabalhadores da citricultura de Boquim/SE

Tabela 7. Variáveis de exposição aos agrotóxicos

Tabela 8. Avaliação laboratorial da função tireoidiana da população estudada

Tabela 9. Avaliação laboratorial dos anticorpos tireoidianos da população estudada

Tabela 10. Prevalência de alterações tireoidianas

Tabela 11. Associação de indicadores de saúde e alterações de marcadores da função tireoidiana

Tabela 12. Associação de variáveis socio-demográficas e alterações de marcadores da função tireoidiana

Tabela 13. Associação das variáveis de exposição ao agrotóxico e alterações de marcadores da função tireoidiana

Tabela 14. Associação de indicadores de saúde e patologias da função tireoidiana

Tabela 15. Associação de variáveis socio-demográficas com patologias da função tireoidiana

Tabela 16. Associação das variáveis de exposição ao agrotóxico e patologias da função tireoidiana

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - Acetilcolina
AChE - Acetilcolinesterase
Anti-Tg - Anti-tireoglobulina
Anti-TPO - Anti-tireoperoxidase
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCPs - Bifenilas policloradas
CARBs – Carbamatos
BCPs – Bifenilas policloradas
CNEFE - Cadastro Nacional de Endereços para Fins Estatísticos
CNS - Conselho Nacional de Saúde
CVC - Clorose variegada do citrus
CYPs - Citocromo P450
DDD - 1,1-dicloro-2,2-bis (p-clorofenil) etano
DDE - 2,2 bis (p-clorofenil)-1,1-dicloroetileno
DDT - 1,1,1-tricloro-2,2-bis (4-cloro-fenil) etano ou diclorodifeniltricloroetano
DES - dietilestilbestrol
DL₅₀ - Dose letal 50%
EDCs - Disruptores Endócrinos ou Desreguladores Endócrinos
EPI - Equipamento de Proteção Individual
ha - hectare
HSC - Hipotireoidismo Subclínico
HTs - Hormônios Tireoidianos
IA - Ingredientes Ativos
IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
kg – Quilograma
km² - quilômetro quadrado
L - Litro
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MMA - Ministério do Meio Ambiente
MS - Ministério da Saúde do Brasil
NUPAST - Núcleo de Pesquisa e Atenção à Saúde do Trabalhador
OGCs - Organoclorados
OGFs - Organofosforados
OMS - Organização Mundial da Saúde
PFC - Podridão floral
PIB - Produto Interno Bruto
PND - Plano Nacional de Desenvolvimento
PRONAF - Programa Nacional de Desenvolvimento da Agricultura Familiar

SINAN - Sistema de Informação de Agravos e Notificação

SINDAG - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola

SINDIVEG - Sindicato Nacional de Produtos para Defesa Vegetal

SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

t – toneladas

T3 - triiodotironina

T4 - tiroxina

T3T - T3 total

T4L - T4 livre

T4T - T4 total

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPO - Tireoperoxidase

TRH – tireotropina, Hormônio Tireotrófico

TSH - Hormônio Tireoestimulante

UDPGT - Uridina-difosfato glicuroniltransferase

UNEP - *United Nations Environment Programme*

USEPA - Agência de Proteção Ambiental Americana - *Environmental Protection Agency*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Histórico dos agrotóxicos	16
2.2	Classificação dos agrotóxicos	23
2.2.1	Quanto ao espectro de ação	23
2.2.2	Quanto às classes químicas.....	24
2.2.3	Inseticidas Carbamatos	26
2.2.4	Quanto ao mecanismo de ação	27
2.2.5	Quanto à persistência no meio ambiente	28
2.2.6	Quanto aos aspectos toxicológicos em humanos.....	29
2.2.7	Quanto aos impactos ambientais.....	30
2.3	Os efeitos dos agrotóxicos na saúde	31
2.4	Perfil da citricultura brasileira e o uso de agrotóxicos	34
2.5	Disruptores endócrinos	36
2.6	Efeitos dos disruptores endócrinos no sistema hormonal tireoidiano.....	38
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo Geral	43
3.2	Objetivos Específicos	43
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
4.1	População alvo.....	44
4.1.1	Critérios de Inclusão	44
4.2	Características do local de estudo – Boquim/SE	44
4.3	Tipo de estudo	46
4.4	Técnica de amostragem.....	46
4.5	Cálculo Amostral	47

4.6	Organização e operacionalização dos eventos de coleta	48
4.7	Metodologia de coleta de dados	49
4.8	Variáveis analisadas	50
4.8.1	Variáveis clínicas	50
4.8.2	Variáveis bioquímicas	51
4.9	Aspectos Éticos / Biossegurança	52
4.10	Organização e tabulação dos dados coletados	52
4.11	Análise estatística	53
5	RESULTADOS	54
6	DISCUSSÃO	67
7	CONCLUSÃO	74
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	92
	APÊNDICE B – Questionário Geral Citrus	93
	ANEXO A – Critérios de Classificação Econômica Brasil (ABEP)	96

1 INTRODUÇÃO

O uso extensivo dos agrotóxicos ao longo das últimas décadas tem possibilitado um aumento significativo da produtividade agrícola do Brasil (1,2). No cenário mundial, o país se destaca como o principal consumidor de agrotóxicos sendo amplamente utilizado na cultura da laranja (3,4).

Dentre os pesticidas mais utilizados, destacam-se os compostos orgânicos não persistentes, sobretudo os organofosforados (OGFs). Mas, é importante ressaltar os efeitos residuais dos organoclorados (OGCs), que apesar de proibidos, podem persistir por anos na natureza, devido a sua propriedade de bioacumulação (5).

A ampla utilização dos agrotóxicos, o desconhecimento dos riscos associados à sua utilização, o desrespeito às normas básicas de segurança e os diversos determinantes socioeconômicos, sobretudo a baixa escolaridade e a baixa renda familiar, têm contribuído de forma significativa para o agravamento da contaminação humana e ambiental (6,7,8,9).

São considerados expostos aos agrotóxicos todos que entram em contato direto ou indireto com esses produtos em função das atividades laborais que desempenham, seja através do meio ambiente, da utilização doméstica ou acidental (10). Estudos têm mostrado que a situação de maior vulnerabilidade ocorre através da exposição ocupacional, visto que as amostras de sangue dos trabalhadores empregados na agricultura apresentam níveis mais elevados dos metabólitos relacionados aos pesticidas quando comparados a indivíduos de comunidades não-agrícolas (11,12,13,14).

A exposição ocupacional e/ou ambiental pode originar intoxicações agudas ou crônicas, algumas vezes fatais, representando um dos maiores problemas de saúde pública no meio rural (15,16). Além disso, é também conhecida e vem sendo investigada a ação que alguns agrotóxicos possuem sobre o sistema endócrino, especialmente sobre o sistema hormonal tireoidiano. Esses compostos químicos apresentam similaridade estrutural com os hormônios endógenos, podendo mimetizar ou bloquear os seus efeitos (17,18). Devido a essas características foi proposto o termo disruptor ou desregulador endócrino (*endocrine disrupting chemicals* - EDCs) para a substância ou a mistura de substâncias exógenas que alteram uma ou várias

funções do sistema endócrino e têm consequentemente efeitos adversos sobre a saúde em um organismo intacto, sua descendência ou (sub)populações (19,20).

Vários pesticidas orgânicos não persistentes, tais como os OGFs, podem atuar como EDCs afetando o eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano em diferentes níveis como sugerido por estudos experimentais (21,22,23,24).

Os hormônios tireoidianos (HTs) desempenham um papel essencial na regulação do metabolismo, do crescimento, da síntese proteica, da atividade de outros hormônios e do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) (25). Portanto, qualquer fator associado à desregulação hormonal tireoidiana é de extrema relevância para a saúde pública.

Nas últimas décadas tem se observado um aumento na prevalência e incidência das desordens hormonais tireoidianas em vários países, o que tem sido atribuído à crescente exposição aos EDCs (25,26,27,28,29).

Destaca-se ainda o potencial dos EDCs interferirem na resposta imune ou funcionar como um gatilho para o aparecimento das doenças auto-imunes (30,31). Com este objetivo a detecção da positividade dos anticorpos tireoidianos, anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Anti-Tg), é útil para a detecção de disfunções tireoidianas futuras, já que é indicativa de lesão ou inflamação tireoidiana. Além disso, funciona como uma ferramenta diagnóstica para doenças auto-imunes tais como o hipotireoidismo e o hipertireoidismo (32,33).

O estudo dos EDCs representa um desafio em vários aspectos e tem questionado antigos conceitos da toxicologia, em particular o dogma que a dose faz o veneno, visto que podemos ter efeitos biológicos mesmo com doses inferiores às aquelas utilizadas em estudos toxicológicos tradicionais (34,35). Além disso, é difícil avaliar os seus efeitos isoladamente visto que, a maioria das pessoas estão expostas a várias substâncias com ação disruptora, podendo haver interação entre elas e possível potencialização dos efeitos. Os efeitos biológicos dos EDCs nos trabalhadores decorrentes da exposição aguda ou crônica podem levar um longo período para se manifestar. E muitas vezes, a exposição dos trabalhadores que vivem na zona rural acontece numa fase muito precoce da vida, ainda dentro do útero materno (34,35,36,37,38).

Embora existam poucos estudos que abordem os efeitos crônicos, especificamente as disfunções tireoidianas relacionadas à ação dos agrotóxicos como potenciais EDCs em populações rurais brasileiras, alguns destes trabalhos têm mostrado evidente associação entre exposição aos agrotóxicos não persistentes e alterações nos níveis dos HTs (11,39,40,41,42,43,44,45).

Visando contribuir para um melhor entendimento da ação dos agrotóxicos e dos riscos oferecidos à saúde como potencial interferente da homeostase hormonal tireoidiana, faz-se necessário caracterizar o perfil de risco, determinar os níveis dos marcadores da função tireoidiana e associar suas alterações com a sintomatologia clínica característica para intoxicação por agrotóxicos na população rural.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico dos agrotóxicos

Pesticidas, praguicidas, defensivos agrícolas, agrotóxicos são alguns dos termos utilizados para definir um grupo de substâncias químicas empregadas no controle de pragas e doenças de plantas. Todas essas substâncias apresentam propriedades comuns, sejam atuando no processo reprodutivo ou bloqueando os processos metabólicos vitais dos organismos para os quais são tóxicos, com o objetivo de eliminar ou controlar um organismo (46). São utilizados em larga escala na agricultura e nas pastagens para a pecuária, sendo também empregados nas campanhas sanitárias para o combate a vetores de doenças (7).

A utilização regulamentada dos pesticidas se deu no início do século XIX, destacando-se o cianeto, arsenais, enxofre e compostos de cobre, como as principais substâncias utilizadas, com o propósito de controlar ou exterminar o grande aumento de diferentes pragas. No Brasil, seu uso também se iniciou neste século, tendo como os produtos mais usados os sais de cobre e arsênio, enxofre e cal (47).

Porém, foi a partir do século XX que a agricultura se converteu numa atividade orientada para a produção comercial, passando por um intenso e contínuo processo de mudanças tecnológicas e organizacionais. A necessidade do aumento da produtividade acarretou grandes transformações nas formas, nos processos e nas relações de trabalho. Dentre estas mudanças destaca-se, a partir de 1930, a introdução dos agrotóxicos na agricultura, que teve sua utilização e produção intensificada a partir da Segunda Guerra Mundial (48).

A partir da década de 50, se iniciou a chamada Revolução Verde acompanhada de um intenso desenvolvimento da indústria química que determinou o incremento na produção e utilização dos pesticidas sintéticos para o controle de pragas. Nas décadas seguintes, a variedade de substâncias cresceu, passando-se a produzir vários outros princípios ativos utilizados principalmente como inseticidas, destacando-se a síntese dos OGCs (49,50).

O primeiro agrotóxico que teve ampla utilização na agricultura foi o OGC 1,1,1-tricloro-2,2-bis (4-cloro-fenil) etano, conhecido como diclorodifeniltricloroetano (DDT). Este composto foi sintetizado em 1874 por Zeidler, mas somente teve sua propriedade

inseticida descoberta em 1938 por Paul Müller. Foi considerado inicialmente como um pesticida “milagroso” devido à promessa do aumento da produtividade agrícola através do controle das pragas que tanto atormentavam os agricultores. (18) No Brasil, o DDT foi empregado pela primeira vez num teste piloto realizado na cidade de Breves, Pará, em 1946, para o controle da malária (51).

Após alguns anos do uso indiscriminado dos OGCs no setor agrícola, os seus benefícios começaram a ser questionados, através da observação por alguns pesquisadores de problemas reprodutivos em animais induzidos pela exposição ao DDT (52). Em 1953, alguns estudos começaram a atribuir atividades (ações) estrogênicas ao DDT devido à semelhança existente entre a sua estrutura química e a do hormônio esteroide sintético dietilestilbestrol (DES) (18,19,53).

Um marco histórico na conscientização quanto aos riscos conferidos pelo uso dos OGCs se deu em 1962 com a publicação do livro “A primavera silenciosa” pela bióloga marinha Rachel Carson. Neste livro, a autora denunciava o uso indiscriminado de agrotóxicos nas plantações dos Estados Unidos e alertava para os riscos iminentes associados ao seu uso para o homem e para os ecossistemas (18,54). A partir de sua obra, Carson despertou o interesse de agências governamentais de diversos países como a Agência de Proteção Ambiental (*Environmental Protection Agency* - USEPA), que adotaram medidas restritivas ao uso e a fabricação de pesticidas em virtude dos riscos de contaminação do meio ambiente (18,55).

Nesta mesma época, uma tragédia ambiental ocorrida no Lago Ontário situado na região dos Grandes Lagos, marcou os EUA. Na ocasião, ocorreu a contaminação e a consequente biomagnificação do sedimento do lago com bifenilas policloradas (BCPs), que constituem uma classe de compostos OGCs. A biomagnificação consiste no aumento acumulativo da concentração de um contaminante persistente nos sucessivos níveis tróficos superiores da cadeia alimentar. Esse acontecimento resultou em alterações neurológicas, endócrinas, imunes e no sistema reprodutivo de vários animais, fortalecendo a necessidade de um maior controle no uso e na comercialização dos pesticidas (18,56).

Com a adoção de medidas restritivas ao uso e a fabricação de pesticidas OGCs, principalmente na Europa e EUA, essas indústrias migraram para países

subdesenvolvidos, principalmente para os países da América do Sul, onde a legislação era incipiente e não proibia o seu uso ou comercialização (18,57).

A entrada definitiva dos agrotóxicos no Brasil ocorreu a partir da década de 60, através de incentivos do governo que promoveu políticas de crédito rural e estimulou a importação e a implantação das indústrias produtoras de agrotóxicos no país. Assim, criou-se o Sistema Nacional de Crédito Rural que condicionava a concessão de crédito rural à obrigatoriedade na compra dos agrotóxicos. Além disso, também foi criado o Programa Nacional de Defensivos Agrícolas, cujo objetivo era estimular a produção e o consumo nacional de agrotóxicos (58).

A partir de 1975, através da criação do Plano Nacional de Desenvolvimento (PND), ocorreu um novo estímulo com a abertura do Brasil ao comércio internacional dos pesticidas. Segundo os termos do PND, o setor agrícola brasileiro precisava modernizar-se para entrar num mercado competitivo. E com esse intuito, o agricultor estava obrigado a incluir uma cota definida de agrotóxicos para obter recursos do crédito rural. Essa obrigatoriedade, somada à propaganda dos fabricantes, determinaram um enorme incremento e disseminação da utilização dos agrotóxicos no Brasil (58).

No Brasil, os pesticidas são denominados de agrotóxicos definidos pela Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989 (59), regulamentada pelo Decreto 4.074, de 4 de janeiro de 2002 (60). A mencionada Lei Federal define-os como “produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento dos produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos” (59).

O uso dos pesticidas no Brasil tem uma importância relevante devido às inúmeras atividades agrícolas exercidas em várias regiões do país, colocando-o numa posição de grande consumidor de agrotóxicos e de produtor agrícola. O agronegócio é responsável por aproximadamente 21% do Produto Interno Bruto (PIB) do País (61).

No Brasil, os efeitos prejudiciais causados pelo uso indiscriminado dos agrotóxicos clorados não degradáveis, associados a crescente preocupação com a

poluição ambiental, fizeram com que o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) através da Portaria nº 329, de 02/09/85, proibissem a utilização de diversos agrotóxicos, inclusive o DDT, na agricultura e pecuária, permitindo sua aplicação de forma restrita apenas em campanhas de saúde pública (62).

Com o intuito de manter uma elevada produtividade agrícola e substituir a utilização dos OGCs, OGFs e carbamatos (CARBs) surgiram como uma alternativa àqueles pesticidas proibidos na agricultura.

A descoberta da estrutura química geral dos compostos OGFs anticolinesterásicos ocorreu em 1944 pelo químico alemão Gerhard Schrader através da síntese do primeiro inseticida OGFs Bladan, contendo TEPP (Pirofosfato de tetraetilo), como ingrediente ativo. A partir de então centenas destes compostos foram produzidos e comercializados em todo o mundo numa variedade de formulações (63).

Os OGFs foram introduzidos no mercado nas décadas de 60 e 80, e atualmente são os pesticidas mais utilizados na agricultura, representando 40% do mercado mundial de pesticidas em 1999 (16,64,65,66).

De modo geral, esses compostos oferecem menor risco para o meio ambiente, visto que não se acumulam na natureza e são de decomposição relativamente rápida. No entanto, eles são altamente tóxicos para animais e humanos. Com a disseminação do seu uso, as intoxicações provocadas por esses compostos têm aumentado, particularmente, nos países em desenvolvimento (67).

Atualmente, os OGFs representam a principal causa das intoxicações causadas por exposição aos agrotóxicos (67). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que 3 milhões de pessoas são envenenadas e 250.000 são mortas todos os anos devido a exposição aos OGFs, destas, aproximadamente 20 mil, morrem por ano em decorrência da exposição não intencional a pesticidas (68).

Embora os compostos OGFs apresentem maior toxicidade em vertebrados (16), devido a sua importante ação neurotóxica, continuam sendo os compostos mais utilizados devido a fatores como o baixo custo, fácil síntese e baixa toxicidade para muitos organismos tratados. Além disso, esses compostos despertam grande interesse pela facilidade de síntese de novos derivados, pela possibilidade de síntese

de pró-inseticidas que sofrem ativação preferencial em insetos e não em mamíferos e por apresentar maior biodegradabilidade em comparação aos OGCs (65).

O Brasil se destaca, desde 2008, como o maior consumidor mundial de compostos OGFs, respondendo por 19% do mercado. A Associação Brasileira de Saúde Coletiva produziu um dossiê que apontou que na safra de 2011 no Brasil foram plantados 71 milhões de hectares (ha) de lavoura temporária (soja, milho, cana, algodão) e permanente (café, cítricos, frutas, eucaliptos). Isso corresponde a cerca de 853 milhões de litros (L) de agrotóxicos pulverizados nessas lavouras, principalmente de herbicidas, fungicidas e inseticidas, representando uma média de uso de 12 L/ha e exposição média ambiental/ocupacional/alimentar de 4,5 L de agrotóxico por habitante. Nesse contexto, cabe ressaltar a participação da cultura de cítricos que é responsável por 7% do volume total de agrotóxicos consumidos no país (69).

Em 2012, estudo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Observatório da Indústria dos Agrotóxicos da Universidade Federal do Paraná mostra que a taxa de crescimento do mercado brasileiro de agrotóxicos, entre 2000 e 2010, foi de 190% contra 93% do mercado mundial (69,70). Em sete anos, a quantidade de agrotóxicos utilizada por área plantada no Brasil mais do que dobrou, passando de 7 kilogramas (kg) por ha em 2005 para mais de 18 kg/ha em 2012, segundo dados do AGROFIT/MAPA e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (4).

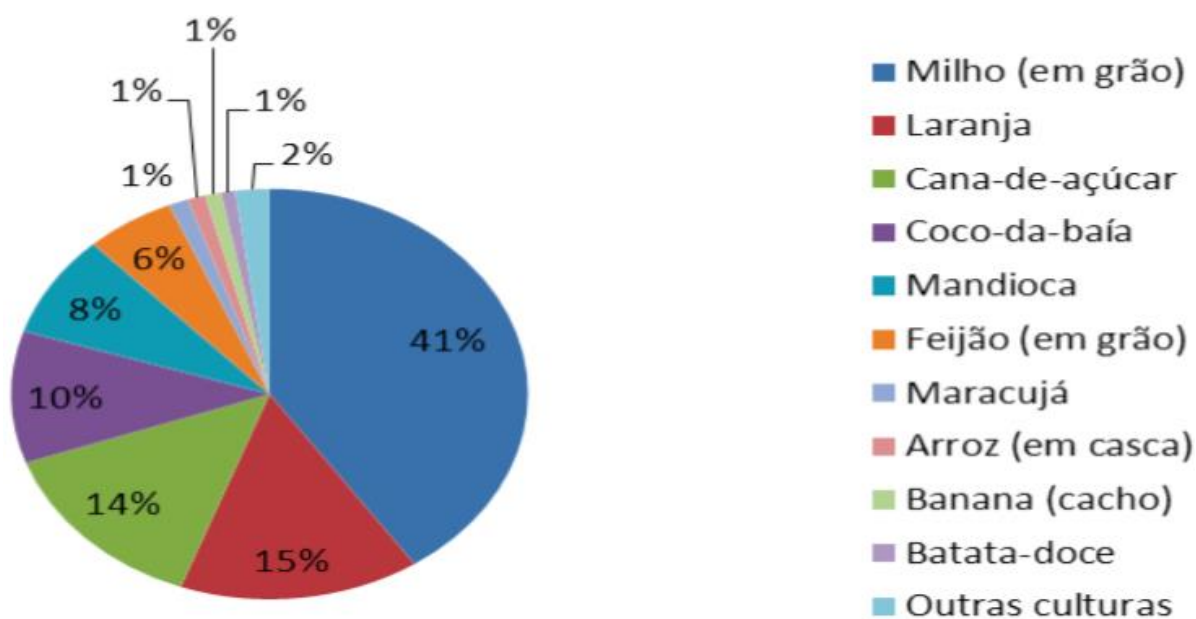
No estado de Sergipe ocorreu um crescimento da taxa de consumo de agrotóxicos de modo semelhante ao comportamento nacional, sem aumento proporcional na área plantada, conforme mostra a Tabela 1. Esse comportamento é justificado, entre outros fatores, pelo aumento da produtividade agrícola, ou seja, a capacidade de produzir mais na mesma área cultivada (71).

Tabela 1. Consumo de agrotóxicos por área plantada, Sergipe 2007 a 2012

SERGIPE	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ingrediente ativo (kg)	207.000	351.000	383.000	1.245.899	1.538.902	1.285.605
Área plantada (ha)	403.710	409.269	418.407	468.530	412.022	379.994
Taxa de consumo de agrotóxico (kg/ha)	0,51	0,86	0,92	2,66	3,73	3,38

Fonte: Ministério da Saúde, 2014 (71)

No último censo agropecuário do IBGE (2006) foram recenseados 100.606 estabelecimentos agropecuários em Sergipe, sendo 90% de agricultura familiar, compreendendo cerca de 225.950 trabalhadores. Dentre as atividades agrícolas, destaca-se o cultivo da laranja como a segunda cultura mais importante de Sergipe, responsável por 15% da produção agrícola do Estado, conforme mostra a Figura 1. Essa cultura é apontada como uma das que mais utiliza pesticida no Brasil (72).

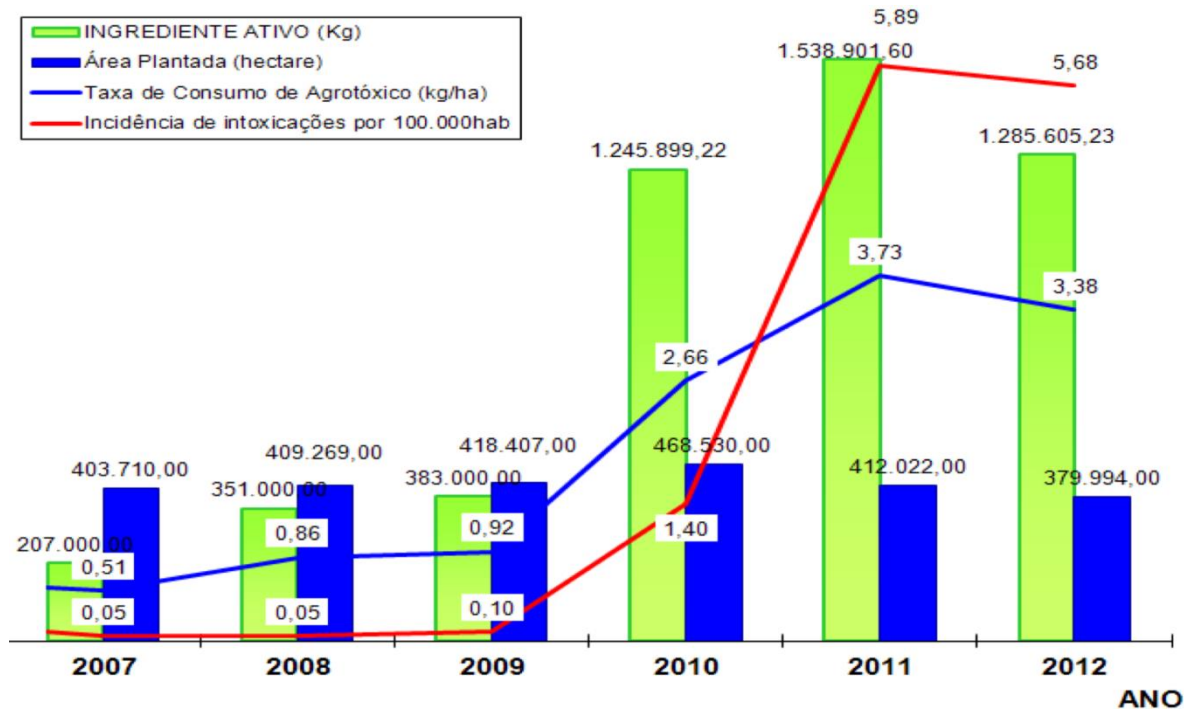


Fonte: SIDRA/IBGE (72).

Figura 1. Produção agrícola em Sergipe, 2012

A agricultura familiar representa uma situação de fragilidade, já que se observa um aumento significativo no uso de agrotóxicos por esse grupo em comparação com os demais produtores. Diversos fatores são relevantes para explicar essa realidade, tais como: as baixas condições socioeconômicas; o menor acesso à assistência técnica, à tecnologia e à informação; a ausência de técnicas de manejo adequadas e do uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI); entre outros. Segundo o Censo Agropecuário, no Brasil, o pulverizador costal, equipamento de aplicação que apresenta maior potencial de exposição aos agrotóxicos, é utilizado em 973 mil estabelecimentos. As embalagens vazias são queimadas ou enterradas em 358 mil estabelecimentos. Cerca de 296 mil estabelecimentos não utilizaram nenhum EPI e quando usam, a maioria adota apenas botas e chapéu (73).

O aumento do consumo de agrotóxicos e a falta de proteção adequada se traduzem em maior risco para a saúde dos trabalhadores da agricultura familiar. A análise conjunta da evolução da área de produção agrícola, do consumo de agrotóxicos e da incidência das intoxicações, no mesmo período em Sergipe, mostra que o número de casos de intoxicações acompanha a taxa de consumo de agrotóxicos (Figura 2).



Fonte: IBAMA, SINTOX e SINAN (1,74,75).

Figura 2. Consumo de agrotóxicos e intoxicações registradas no SINAN, Sergipe – 2007 a 2012

A compreensão dos agrotóxicos enquanto relevante problema ambiental e de saúde pública vem crescendo em paralelo à ampliação de seu uso e das evidências dos impactos que podem causar. Diante do uso amplo e indiscriminado dos agrotóxicos, da dificuldade de acesso à informação e aos serviços de saúde é possível considerar os trabalhadores rurais como uma população vulnerável aos efeitos tóxicos dos pesticidas (76).

2.2 Classificação dos agrotóxicos

Existem cerca de 434 ingredientes ativos (IA) e 2.400 formulações de agrotóxicos registrados no Ministério da Saúde do Brasil (MS), MAPA e Ministério do Meio Ambiente (MMA) e que são permitidos no Brasil de acordo com os critérios de uso e indicação estabelecidos em suas Monografias (77).

Essa grande variedade de agrotóxicos disponível no mercado apresenta características diferentes que os distinguem e interferem diretamente na toxicidade desses compostos em humanos (78). Os agrotóxicos podem ser classificados quanto: ao espectro de ação, às classes químicas, ao mecanismo de ação, a persistência no meio ambiente, aos aspectos toxicológicos em humanos e quanto aos impactos ambientais.

2.2.1 Quanto ao espectro de ação

A diversidade de uso dos produtos agrotóxicos se deve aos seus diferentes modos de ação, que os classificam em: herbicidas, que reduzem ou eliminam plantas consideradas infestantes; inseticidas, que provocam mortes de insetos por ação direta ou indireta; fungicidas, com função de eliminar os fungos; acaricidas que eliminam os ácaros das culturas; nematicidas, que atuam sobre os microrganismos de solo; e moluscocidas, que combate os moluscos (79,80). Existe uma concentração maior do mercado de agrotóxicos em determinadas categorias de produtos. Os herbicidas, por exemplo, representam 45% do total de agrotóxicos comercializados, os fungicidas respondem por 14%, os inseticidas, 12% e as demais categorias de agrotóxicos por 29% (70).

Já a citricultura se destaca no consumo de inseticidas e acaricidas, sendo que estes foram responsáveis por 63% do valor comercializado em 2012. Assim, do total de ingrediente ativo consumido pela agricultura, os inseticidas foliares participaram com 30%, seguidos dos acaricidas com 29%, e pelos fungicidas de aplicação foliar com 15%. Essas três classes representaram 86% dos gastos com defensivos no setor (1,81,82).

2.2.2 Quanto às classes químicas

Os inseticidas de acordo com sua estrutura química são classificados nos seguintes grupos: inseticidas de origem vegetal, inseticidas inorgânicos e inseticidas organossintéticos. (83,84).

Os praguicidas orgânicos recebem essa denominação devido à presença do átomo de carbono na fórmula destacando-se como o grupo de maior importância para a agricultura. Outrossim, são divididos em sintéticos (compostos produzidos pelo homem) e naturais (83,84).

A descoberta dos inseticidas organossintéticos possibilitou a geração de imensa gama de produtos orgânicos, classificados como OGCs, OGFs, CARBs, etc. (83,84).

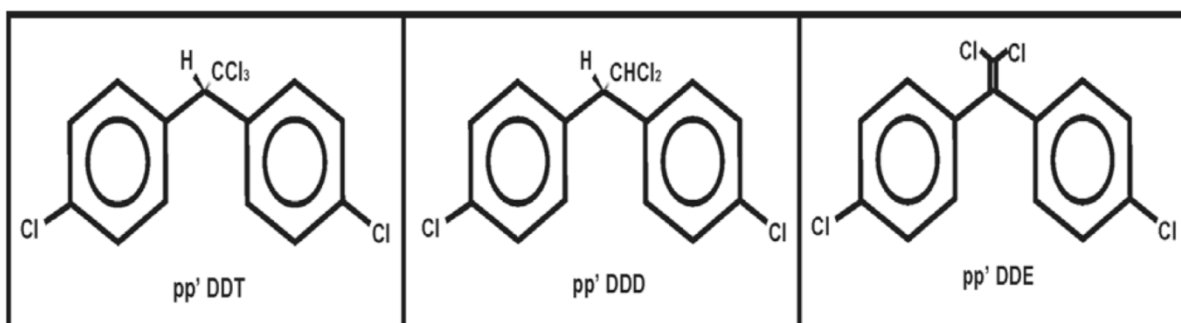
2.2.2.1 *Inseticidas organoclorados*

O primeiro agrotóxico que teve ampla utilização na agricultura foi o OGC 1,1,1-tricloro-2,2-bis (4-cloro-fenil) etano, conhecido como DDT. Este composto foi sintetizado em 1874 por Zeidler, mas somente teve sua propriedade inseticida descoberta em 1938, por Paul Muller (18). O DDT teve seu uso banido nos EUA em 1972, mas continuou sendo utilizado em outros países. (85).

O DDT é constituído por diversos isômeros, com alta concentração p,p'- DDT na sua formulação, fato que explica a denominação DDT ser usualmente aplicada ao produto de grau técnico. A junção das letras D, D e T forma o acrônimo para identificar o inseticida devido à nomenclatura diclorodifeniltricloroetano (86). É estável em presença de ácidos fortes, porém hidrolisado em meio alcalino transformando-se em 2,2 bis (p-clorofenil)-1,1-dicloroetileno (DDE) e também pode se transformar em 1,1-dicloro-2,2-bis (p-clorofenil) etano (DDD) através da reação de desalogenação (83,85,87,88).

A estrutura química do DDT é muito similar à molécula de estrogênio, sendo possível a ocorrência de uma interação do DDT com os receptores estrogênicos das células, atuando como falso hormônio, apresentando potencial genotóxico e carcinogênico (89)

A Figura 3 apresenta as fórmulas estruturais do DDT e seus metabólitos DDD e DDE.



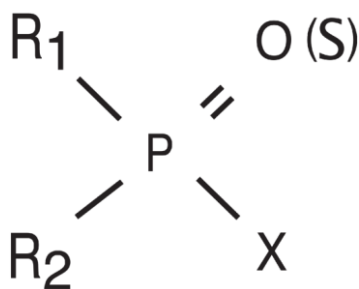
Fonte: Souza, 2003 (90).

Figura 3. Fórmulas estruturais do DDT e seus metabólitos DDD e DDE.

Os compostos OGCs são substâncias orgânicas que apresentam grande estabilidade físico-química, ou seja, não são voláteis a temperatura ambiente e têm capacidade de acumular-se nas células gordurosas do organismo humano e dos animais. Essas propriedades conferem às características de bioacumulação e persistência nos organismos e no ambiente por um período de até trinta anos (87,88). Devido a esses efeitos, os OGCs podem determinar uma série de efeitos indesejados à saúde, como a redução de fertilidade em animais e desequilíbrios biológicos na natureza (52).

2.2.2.2 Inseticidas Organofosforados

Os OGFs são ésteres, amidas ou derivados tiol dos ácidos de fósforo (ácido fosfórico, ácido tiofosfórico, ácido ditiofosfórico e outros), contendo várias combinações de carbono, hidrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e nitrogênio têm uma estrutura química originária do ácido fosfórico (Figura 4).



Fonte: Costa, 2006. (63)

Figura 4. Estrutura química do composto organofosforado.

Na imagem esquemática da estrutura química do OGF, podemos identificar a molécula X também chamada de "grupo separável", que é deslocada quando o OGF fosforila a acetilcolinesterase (AChE) sendo mais sensível à hidrólise, as moléculas R1 e R2 são os grupos alcóxi mais comuns, e a molécula O (S) que representa um átomo de oxigênio ou de enxofre que estão ligados ao fósforo por uma ligação dupla (63).

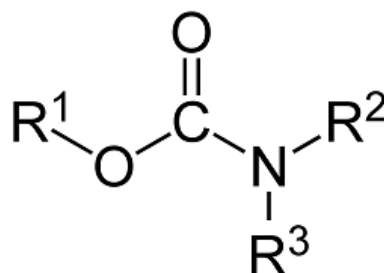
Para compostos que contêm um átomo de enxofre ligado ao fósforo, uma bioativação metabólica é necessária para a manifestação da sua principal atividade biológica, já que apenas compostos com um radical P=O, são inibidores eficazes da AChE. Esta bioativação consiste, portanto, em uma dessulfuração oxidativa mediada, principalmente, mas não exclusivamente no fígado, pela citocromo P450 (CYPs) (63).

Os compostos OGFs são os agrotóxicos mais amplamente utilizados no mundo e os que mais causam intoxicações e grande número de mortes, devido à sua elevada toxicidade para os seres humanos e o meio ambiente (5,83,86,91). São bioquimicamente instáveis, portanto se degradam no ambiente impedindo a bioacumulação. No entanto, alguns compostos podem atuar por mais tempo e persistir por longos períodos nos tecidos, pois são altamente lipofílicos (5,63,83,86).

2.2.3 Inseticidas Carbamatos

Os CARBs são praguicidas orgânicos sintéticos derivados de ésteres do ácido carbâmico, (Figura 5). Foram desenvolvidos e usados em grande escala nos últimos quarenta anos e mais de cinquenta CARBs são conhecidos (92). De modo geral, a maioria dos CARBs não causam sintomatologia exuberante no SNC (5,83,86,93).

Apresentam alta eficiência praguicida, principalmente atividade inseticida, baixa ação residual e baixa toxicidade em longo prazo. Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos OGFs, no entanto esses compostos formam um complexo menos estável com a enzima AChE, apresentando uma ligação reversível, que permite sua rápida recuperação, apresentando hidrólise in vivo em 12 a 48 horas (94,95).



Fonte: Larini, 1999 (83).

Figura 5. Estrutura química do composto carbamato.

Embora os compostos CARBs apresentem uma menor duração de ligação às colinesterases, a sintomatologia de intoxicação pelos CARBs não pode ser diferenciada de um OGF (67). Apresentam, de modo semelhante aos OGFs, um curto tempo de meia vida, baixa bioacumulação e extensa biotransformação (95,96).

2.2.4 Quanto ao mecanismo de ação

Dentro da classificação através das classes químicas, estas substâncias podem ser ainda classificadas de acordo com os alvos moleculares de ação (9,10,97). O mecanismo de ação dos compostos OGCs ainda não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que atuam principalmente via estimulação do SNC, causando hiperexcitabilidade. Eles parecem atuar nos canais de cálcio, alterando o fluxo de sódio (52). A exposição pode ocorrer por via oral, inalatória e dérmica.

Os inseticidas OGFs se ligam ao centro esterásico da enzima AChE, encontrada no SNC, sistema nervoso periférico (SNP) e no sangue, impossibilitando-a de exercer sua função de hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) em colina e ácido acético (94). Possuem curto tempo de meia vida no plasma e um elevado volume de distribuição nos tecidos. Os OGFs são metabolizados de acordo com a família a qual pertencem, principalmente no fígado. Sua metabolização hepática

ocorre através de um grupo de enzimas (esterases, enzimas microssomais, transferases), sofrendo uma série de transformações químicas, que tendem a aumentar a hidrossolubilidade do composto e em sequência facilitar sua excreção, que se dá a nível renal (91). A toxicidade sistêmica aguda dos OGFs ocorre devido à inativação das colinesterases presentes no sangue, no tecido neuromuscular, esquelético, liso e cardíaco, e nos tecidos glandulares, onde estas enzimas tem um papel fundamental na comunicação célula a célula e na hidrólise de xenobióticos (98). A ligação entre o OGF e a enzima é muito estável e irreversível (96).

A ACh é sintetizada no neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina sendo necessária para a transmissão dos impulsos nervosos, presente em mamíferos e insetos. Em contato com os compostos OGFs, quando a AChE é inibida ocorre paralisia e morte dos insetos (65). Em mamíferos, o acúmulo do neurotransmissor ACh nas terminações nervosas geram as manifestações comuns de intoxicação por OGFs como os efeitos muscarínicos, efeitos nicotínicos e efeitos centrais. A AChE tem a função, portanto, de promover a inativação da ACh, neurotransmissor responsável pela transmissão do impulso nervoso no SNC, nas fibras pré-ganglionares, simpáticas e parassimpáticas e na placa mioneural (95,96,99).

Assim como os OGFs, o mecanismo de ação dos CARBs se dá por inibição da colinesterase, diferindo apenas no tipo de ligação, fosforilação em OGF e carbamilação em CARBs. Tais substâncias são posteriormente hidrolisadas e a enzima regenerada, levando a uma inibição reversível da ACh. A taxa de regeneração varia de acordo com o composto. A enzima carbamilada tem uma taxa de regeneração relativamente rápida quando comparada à da enzima fosforilada nos OGFs.(94).

2.2.5 Quanto à persistência no meio ambiente

De acordo com a persistência que apresentam no meio ambiente, estes compostos são classificados da seguinte forma (85):

- I. Compostos persistentes: são aqueles que são decompostos na proporção de 75% a 100% no ambiente, depois de um período de 2 a 5 anos;
- II. Compostos moderadamente persistentes: requerem um período de 1 a 24 meses para sofrerem uma decomposição de 75% a 100%;

- III. Compostos não persistentes: são decompostos no período máximo de 12 semanas.

Os compostos OGCs se destacam como os agrotóxicos mais persistentes já fabricados, visto que são lipofílicos e altamente resistentes aos mecanismos de decomposição dos sistemas biológicos. Essas propriedades fazem com que ainda encontremos sinais de contaminação no meio ambiente com estes compostos, apesar da proibição no seu uso e comercialização. (84). Já os pesticidas OGFs e CARBs são classificados como não persistentes, visto que estes compostos apresentam meia-vida curta e não sofrem bioacumulação.

2.2.6 Quanto aos aspectos toxicológicos em humanos

A ANVISA dispõe de uma classificação toxicológica quanto ao risco para a saúde humana. Os produtos comercializados no país sofreram uma classificação de risco de toxicidade (Tabela 2), que relaciona as classes toxicológicas com a DL50 (Dose Letal 50), comparando-a com a quantidade suficiente para matar uma pessoa adulta. A DL50 indica a quantidade de ingrediente ativo de uma substância tóxica, como o agrotóxico, necessária para matar 50% de animais testados. Nessa classificação, os produtos devem apresentar uma faixa de cor específica, que os distribui em quatro classes: Vermelho (classe I - extremamente tóxico); Amarelo (classe II - altamente tóxico); Azul (classe III - medianamente tóxico); Verde (classe IV - pouco tóxico) (100).

Segundo a Lei nº 7802, de 11 de julho de 1989 (59), regulamentada pelo Decreto nº 4074, de 04 de janeiro de 2002, publicado no DOU (Diário Oficial da União) de 08 de janeiro de 2002 (60), todos os rótulos dos agrotóxicos deverão conter uma faixa colorida indicativa de sua classificação toxicológica. Essa medida visa o aumento da segurança, a proteção e a prevenção da saúde humana e do meio ambiente contribuindo para um maior domínio sobre a manipulação dos produtos através da identificação das cores indicadoras contidas nos rótulos, servindo também como um meio de comunicação entre fabricantes e usuários (79).

Tabela 2. Classificação dos agrotóxicos de acordo com os efeitos à saúde humana

Classe toxicológica	Toxicidade	DL50	Faixa colorida	Dose capaz de matar uma pessoa
I	Extremamente tóxico	≤ 5 mg/kg	Vermelho	Uma pitada Algumas gotas
II	Altamente tóxico	5 e 50 mg/kg	Amarelo	Algumas gotas 1 colher de chá
III	Medianamente tóxico	50 e 500 mg/kg	Azul	1 colher de chá 2 colheres de sopa
IV	Pouco Tóxico	500 e 5.000 mg/kg	Verde	2 colheres de sopa 1 copo
-	Muito pouco tóxico	> 5.000 mg/kg	-	1 copo 1 litro

DL50: Dose Letal 50

FONTE: ANVISA (100)

2.2.7 Quanto aos impactos ambientais

A classificação quanto ao potencial de periculosidade ambiental é realizada pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), sob o Decreto nº 6.099, de 24/4/2007 (79,101).

A avaliação do potencial de periculosidade ambiental se baseia nas características do produto como as propriedades físico-químicas e sua toxicidade para os variados organismos encontrados na natureza, o quanto o produto se acumula em tecidos vivos, se persiste por muito tempo no ambiente e se consegue se deslocar pelo solo, ar ou água. Ainda são analisados os perigos de causar mutações, câncer, má-formação em fetos ou embriões, e se podem colocar em risco a reprodução de aves e de mamíferos. (Tabela 3) (79).

Tabela 3. Classificação de periculosidade dos agrotóxicos para o meio ambiente

Classe	Periculosidade
I	Produto altamente perigoso
II	Produto muito perigoso
III	Produto perigoso
IV	Produto pouco perigoso

FONTE: Ministério da Saúde (101)

Segundo relatório do IBAMA, os seguintes compostos foram utilizados na cultura da laranja no Brasil: glifosato e seus sais, óleo mineral, óleo vegetal, acefato e carbendazim. Este relatório apresenta quadros de distribuição da comercialização de cada um dos produtos envolvidos na produção de laranja em todo o Brasil, porém não há informações da comercialização no Estado de Sergipe (79). É importante destacar que o inseticida organofosforado acefato, teve seu uso proibido na União Europeia devido a problemas de neurotoxicidade, suspeita de carcinogenicidade e de toxicidade reprodutiva, mas esse composto continua sendo utilizado no Brasil e encontra-se em processo de reavaliação quanto a seu uso (101).

2.3 Os efeitos dos agrotóxicos na saúde

Embora o controle químico de pragas tenha reduzido o índice de doenças para homens e animais e incrementado a produção agrícola, agentes químicos podem permanecer ativos no meio ambiente por longos períodos ou apresentar toxicidade, afetando os ecossistemas (102).

A maioria dos agrotóxicos não possui ação seletiva para as espécies alvo, sendo geralmente tóxicos para a maioria dos seres vivos, causando danos ao meio ambiente e ao ser humano (5,103).

Os OGCs são capazes de se bioconcentrar devido à sua alta lipossolubilidade e baixa velocidade de biotransformação e degradação, podendo se acumular em partículas biológicas, particularmente em detritos orgânicos. Na sequência essas partículas podem ser incorporadas aos tecidos graxos de animais através da cadeia alimentar, produzindo o temido efeito de biomagnificação (104,105).

A utilização maciça dos agrotóxicos OGCs nos cultivos agrícolas associado às suas características de bioconcentração e biomagnificação tem como consequência a contaminação ambiental e de grande parte dos seres vivos (106). A bioconcentração se caracteriza pelo aumento progressivo da quantidade de uma determinada substância química num organismo ou parte dele. Isso ocorre quando a taxa de ingestão desta substância excede a capacidade do organismo removê-la do corpo. Por outro lado, a biomagnificação representa o aumento cumulativo da concentração de um contaminante persistente em sucessivos níveis tróficos da cadeia alimentar. Assim, o homem que ocupa o topo da cadeia, tende a acumular em seu organismo

maiores quantidades de pesticidas OGCs quando comparados aos níveis tróficos inferiores (106).

Os OGCs apresentam vias de absorção variadas e eficazes, o que torna difícil estabelecer relações entre causa e efeito, uma vez que sinais e sintomas clínicos podem aparecer após um longo período da exposição (77). Nas situações de contaminação química ambiental, destaca-se a via oral através da ingestão de água e alimentos contaminados com os resíduos de pesticidas aplicados nas lavouras (77,89).

O efeito da exposição química e sua relação com a dose pode variar com a idade, com o tipo da substância, a cinética de sua absorção, a biotransformação e a eliminação e, ainda, com o grau de maturação dos órgãos alvo e tecidos (107).

Os períodos da vida de maior vulnerabilidade aos efeitos dos OGCs ocorrem durante a infância, à adolescência e a senilidade. A exposição no período pré-natal pode causar baixo peso e baixa estatura, depressão do sistema imunológico, redução da resistência óssea e até aborto espontâneo e óbito fetal. Já na idade avançada, o acúmulo de OGCs no tecido adiposo tende a aumentar, implicando no desencadeamento de doenças senis e no aumento de sensibilidade a estes compostos (108).

De modo geral, as intoxicações no homem causadas pela exposição aos agrotóxicos podem ocorrer de forma aguda, quando o organismo absorve elevada quantidade do produto em uma única dose, podendo ser reversível ou fatal, e crônica, resultante do acúmulo gradual do defensivo no organismo, sendo irreversível, podendo aparecer meses, anos ou até mesmo gerações após o contato com o produto. (109)

Os agrotóxicos representados pelos compostos anticolinesterásicos, OGFs e CARBs, surgiram como uma alternativa a proibição do uso dos OGCs, no entanto sua utilização extensiva vem despertando uma preocupação crescente devido aos seus potenciais efeitos deletérios na saúde dos trabalhadores rurais. Os estudos indicam que a maioria das mortes por causas ocupacionais nos países em desenvolvimento ocorrem devido à intoxicação aguda por exposição aos agrotóxicos (67,96).

Os sinais clínicos observados em casos de intoxicação aguda surgem em poucas horas e após curto período de exposição excessiva a produtos extremamente tóxicos, podendo ocorrer de forma leve, moderada ou grave (16). A intoxicação aguda por agrotóxicos pode ocorrer por exposição ocupacional, acidental ou intencional (67).

A exposição aguda a altas concentrações de pesticidas tem consequências neurotóxicas decorrente da ação da ACh nos receptores muscarínicos, nicotínicos e no SNC e periférico, levando a déficits significativos da performance neurocomportamental, náuseas, vômitos, convulsões, contrações musculares, dores de cabeça, desmaios, sangramentos nasais, mal estar, sonolência, fraqueza, dores no estômago e dificuldade em respirar por broncoconstricção, fraqueza ou paralisia dos músculos respiratórios (10,110).

A intoxicação subaguda ocorre por exposição moderada ou leve a produtos altamente tóxicos ou medianamente tóxicos e tem aparecimento mais lento. Os sintomas são subjetivos e vagos, tais como dor de cabeça, fraqueza, mal-estar, dor de estômago e sonolência (10).

Embora já existam estudos bem documentados a respeito dos efeitos à saúde referentes à intoxicação aguda, há poucos estudos sobre os efeitos da exposição crônica aos pesticidas. Esta, por sua vez, representa um grave problema de saúde pública, particularmente entre as populações rurais mais pobres, onde toda a família reside e trabalha geralmente na mesma propriedade, ou vive próximos às lavouras, estando expostas constantemente aos produtos químicos (95).

Na intoxicação crônica, os sintomas ocorrem tardiamente, sendo comuns alterações na pele, como dermatites de contato, problemas oculares, gastrointestinais, nos sistemas cardiovascular, respiratório, e imunológico, gastrointestinais, lesões renais e hepáticas, carcinogênese, desregulação endócrina, neurotoxicidade, efeitos na reprodução humana (infertilidade e defeitos congênitos) e doença de Parkinson, devido a uma exposição pequena ou moderada a produtos tóxicos ou a múltiplos produtos, com efeitos cumulativos, podendo causar danos irreversíveis, como é o caso das paralisias e neoplasias (10,16,67,95,111,112).

2.4 Perfil da citricultura brasileira e o uso de agrotóxicos

O Brasil é o maior produtor mundial de laranja com a safra de 2015/2016 estimada em 16,7 milhões de toneladas (t), representando 34,9% da produção mundial. O país detém atualmente mais da metade da produção mundial de suco de laranja e exporta 98% da sua produção. De cada cinco copos de suco de laranja consumidos no mundo, três são produzidos no Brasil (3).

A laranja é cultivada em todo o território nacional de acordo com dados do IBGE (2016), porém 96,8 % das áreas colhidas estão concentradas em nove Estados da Federação, na seguinte ordem decrescente: São Paulo (64,5 %), Bahia (8,1 %), Sergipe (6,9 %), Minas Gerais (6,4 %), Rio Grande do Sul (3,6 %), Paraná (3,6 %), Pará (1,7 %), Goiás (1,1 %) e Rio de Janeiro (0,8 %) (72). No país, em 2015, a laranja foi a fruta mais plantada ocupando mais de 700 mil ha, com área colhida de 688 mil ha e com produção de 16,2 milhões de toneladas de laranja. Em 2015, o rendimento médio foi de 23,5 t/ha e o valor da produção foi de cerca de 5,7 bilhões de reais (72).

A região Nordeste do Brasil responde por aproximadamente 10% da produção nacional de laranja, constituindo-se na segunda maior região produtora do país, com 112.120 ha de área colhida, produzindo 1.556.658 t de frutos, com rendimento médio de 13,9 t/ha (72). Os estados da Bahia e de Sergipe se destacam com 92% de toda área plantada do Nordeste, ou seja, com 71,2 mil e 50,7 mil ha plantados, respectivamente. (113)

Em nível nacional, Sergipe é considerado o terceiro produtor de laranja, com uma produção de aproximadamente 552 mil t de laranja, com um rendimento médio de 11,6 t/ha em 2015 (72).

A cultura de citrus se destaca como um dos principais produtos agrícolas de Sergipe, atingindo 3,0% do PIB, sendo o suco o principal produto exportado. Os pomares estão concentrados em aproximadamente 11.000 estabelecimentos agropecuários, a maioria de base familiar, localizados predominantemente no Sul do estado, na região dos Tabuleiros Costeiros, ocupando uma área de 5,4 mil quilômetros quadrados (km²), compreendendo os municípios de Arauá, Boquim, Cristinápolis, Estância, Indiaroba, Itaporanga d'Ajuda, Itabaianinha, Lagarto, Pedrinhas, Riachão do Dantas, Salgado, Tomar do Geru, Umbaúba e Santa Luzia do Itanhy. A área contígua da região Norte da Bahia e o polo citrícola do Sul de Sergipe, constituem

possivelmente a maior área cultivada de toda a citricultura tropical do mundo. Dentre as propriedades citrícolas de Sergipe, mais de 80% possuem área inferior a 10 ha, e o vínculo de milhares de pessoas, direta e indiretamente ao setor, dimensiona a importância socioeconômica do setor. A média de produtividade de citros na região está próxima das 14 t/ha, contudo encontram-se pomares conduzidos com tecnologias adequadas, com irrigação, produzindo entre 35 a 40 t/ha e de uma vida útil que varia de 12-20 anos (114,115,116,117,118).

O município de Boquim fica situado na zona Sul do litoral do Estado e possui uma área de 245 km². Faz parte da microrregião de Boquim juntamente com outros sete municípios. O seu território perfaz uma área de aproximadamente 213,6 km² com uma população de 26.103 habitantes. Possui um clima temperado e solo areno-argiloso reunindo condições adequadas para o desenvolvimento de atividades agrícolas. Tem na agricultura a base de sua economia, destacando-se como principal fonte de rendimento, a citricultura. O município produziu 54.885 t de citrus (laranja, limão e tangerina) em 2013, o que equivale a 8,5% da produção total do estado de Sergipe. Em valores, a produção de citrus rendeu 15,75 milhões de reais no ano. Apresenta uma área plantada de 4.800 ha, o que representa 23,3% da área total do município (117).

Com relação aos problemas fitossanitários que ocorrem nos pomares, no que diz respeito às doenças, destacam-se a clorose variegada dos citrus (CVC), a estrelinha ou podridão floral (PFC), o declínio, a gomes, a mancha marrom de alternaria, a mancha graxa, o feltro e a tristeza dos citrus. Dentre as principais pragas de importância econômica na região citam-se o ácaro-da-ferrugem, as cochonilhas, a ortézia e a escama-farinha, a larva-minadora, o pulgão-preto e as cigarrinhas vetoras da CVC, e mais recentemente, o *greening*, uma doença bacteriana que causa grande preocupação aos citricultores pela velocidade com que vem se alastrando nos pomares.

Com o objetivo de melhorar a produtividade e garantir a competitividade com o mercado internacional e nacional, o produtor rural investe em práticas de controle de problemas fitossanitários. Os venenos agrícolas são usados em larga escala em várias atividades agrícolas, e a citricultura não se comporta de forma diferente. A citricultura é apontada como uma das culturas que mais utiliza pesticidas no Brasil, consumindo, em 2012, cerca de 2,5% do total dos insumos aplicados nos diversos

cultivos da agricultura nacional e com um gasto de 221 milhões de dólares (1,81,82). Das classes de defensivos, a citricultura se destaca no consumo de inseticidas e acaricidas, sendo responsável por 63% do valor comercializado em 2012. Do total de ingrediente ativo consumido pela agricultura, os inseticidas foliares participaram com 30%, seguidos dos acaricidas com 29%, e pelos fungicidas de aplicação foliar com 15%. Essas três classes representaram 86% dos gastos com defensivos no setor (1,81,82).

2.5 Disruptores endócrinos

Em 1991, a zoóloga Dra. Theo Colborn criou o termo disruptor endócrino (EDC) ou desregulador endócrino para definir uma substância ou uma mistura de substâncias exógenas que alteram uma ou várias funções do sistema endócrino e têm, conseqüentemente, efeitos adversos sobre a saúde num organismo intacto, sua descendência ou (sub)populações (18,19).

Segundo a Agência de Proteção Ambiental Americana (*United States Environmental Protection Agency* - USEPA), os EDCs são agentes exógenos que interferem na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase, regulação do desenvolvimento e comportamento (18,119). Outros autores, considerando apenas os efeitos em humanos, definem-nos como substâncias estranhas ao organismo que provocam efeitos deletérios ao indivíduo ou aos seus descendentes em decorrência de intervenções com o sistema endócrino (18,119). De modo geral, todas as definições sugerem que os efeitos induzidos pelos EDCs envolvem mecanismos relacionados a ação e a homeostase hormonal.

Tendo em vista o papel crítico dos hormônios em muitos tecidos, o desenvolvimento do organismo é particularmente vulnerável a exposição a substâncias com atividade hormonal ou anti-hormonal (18,35). Várias classes de substâncias químicas, como praguicidas, plastificantes, surfactantes, organometálicos, hidrocarbonetos poliaromáticos halogenados, fitoestrógenos podem ser classificados como EDCs. (18).

Os EDCs podem atuar através de diferentes mecanismos de ação: ligação em receptor hormonal, interação com enzimas que sintetizam ou metabolizam hormônios,

alteração da liberação hipotalâmica-hipofisária de hormônios, e alteração da transdução de sinais. Os EDCs também podem afetar o sistema endócrino através de mecanismos epigenéticos (120).

Estudos em animais mostraram que os pesticidas OGFs alteram os níveis dos neurotransmissores cerebrais, que subsequentemente afetam a função tireoidiana (121,122,123,124). Essas alterações ocorrem através da inibição da AChE cerebral que causa o acúmulo da ACh nas sinapses colinérgicas, levando a hiperestimulação dos receptores muscarínicos e nicotínicos (11,125).

A exposição humana aos EDCs ocorre através de diversas vias, sendo os alimentos, a água, o ar e a pele as vias mais comuns de introdução dessas substâncias no corpo (18,119).

Os EDCs podem ser agrupados de acordo com a classe de hormônios cuja função eles afetam. A grande maioria dos estudos está relacionada aos desreguladores esteroidais, que interferem na atividade de hormônios sexuais, incluindo testosterona e estrogênio e, aos desreguladores tireoidianos que alteram a função de HTs, como a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). Também há relatos da ação desses desreguladores em outros hormônios, como a prolactina e o hormônio do crescimento (126).

O estudo dessas substâncias tem desafiado antigos conceitos da toxicologia em particular o dogma que a dose faz o veneno, porque os EDCs podem ter efeitos com baixas doses, isto é, com doses abaixo das usadas em testes toxicológicos tradicionais em humanos. Além dessa característica peculiar, os EDCs apresentam curvas com respostas não-monotônicas, definidas como uma relação não-linear entre dose e efeito. As curvas em geral são em formato de U, com resposta máxima do desfecho medido observado em baixas e altas doses, ou em U invertido, com a resposta máxima observada com doses intermediárias. (18,35).

As variações nas respostas às diferentes concentrações dessas substâncias ocorrem devido a características como expressão do receptor hormonal e também dependem da variabilidade individual do sistema biológico, afetando diretamente a curva dose-resposta. Em concentrações aumentadas de receptores, a curva dose-resposta é deslocada para a esquerda, sendo necessário menos hormônio para produzir o mesmo efeito biológico, o que pode explicar porque alguns indivíduos são

mais susceptíveis a ação dos EDCs do que outros (18,35). Além disso, os EDCs podem se ligar a mais de um receptor hormonal provocando múltiplos efeitos e os sintomas decorrentes de sua exposição podem só vir a se manifestar em uma idade mais avançada (18,35).

Em 2005, a *United Nations Environment Programme* (UNEP) fez um alerta informando que a exposição aos EDCs pode causar morte ou doenças endócrinas, reprodutivas, imunológicas, neuropsiquiátricas e câncer (127).

2.6 Efeitos dos disruptores endócrinos no sistema hormonal tireoidiano

Os HTs são essenciais para a manutenção da vida, desempenhando um papel central na regulação do metabolismo, do crescimento, da síntese proteica, da atividade de outros hormônios e do desenvolvimento do SNC (25). A desregulação hormonal do sistema tireoidiano pode levar a vários efeitos adversos para a saúde, incluindo problemas cardiovasculares, doenças ósseas, desordens no desenvolvimento neurológico e câncer (128,129). Os períodos críticos do desenvolvimento onde o homem é mais vulnerável às ações dos EDCs são a gestação, o período perinatal, a infância, a puberdade, o período reprodutivo e a velhice (27,130,131,132).

Em relação ao sistema tireoidiano, vários estudos têm mostrado aumento da prevalência e da incidência de doenças tireoidianas em vários países, destacando-se o hipotireoidismo, o hipertireoidismo, o câncer de tireoide e as doenças auto-imunes (29,133,134,135,136). Destaca-se ainda o potencial de EDCs interferirem na resposta imune ou funcionar como um gatilho para o aparecimento das doenças auto-imunes (30,31). Com este objetivo a detecção da positividade dos anticorpos tireoidianos, Anti-TPO e Anti-Tg, representam marcadores úteis para a detecção de disfunções tireoidianas futuras já que são indicadores de lesão ou inflamação tireoidiana. Além disso, funcionam como uma ferramenta diagnóstica para doenças auto-imunes tais como o hipotireoidismo e o hipertireoidismo (32,33).

Vários fatores ambientais podem interferir no controle adequado da função tireoidiana, destacando-se o iodo, o selênio, o ferro, alimentos bociogênicos que contêm tiocianatos e isoflavonas, nitratos, cloratos, percloratos e substâncias químicas produzidas pelo homem, destacando-se os agrotóxicos. (35) Mais de cem

pesticidas foram listados como comprovados ou possíveis EDCs por fontes oficiais (137). Estudos experimentais sugerem que, pesticidas persistentes, como os OGCs, e não persistentes, tais como os OGFs e os CARBs, podem interferir na função tireoidiana, afetando diferentes níveis do eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano (21,22,138,139).

A desregulação tireoidiana decorrente da exposição aos EDCs pode ocorrer em qualquer nível do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, seja na síntese do hormônio tireoidiano, destacando-se o papel do iodo e das deiodases, na liberação, no transporte, particularmente nos transportadores transmembrana MCT-8 e OATP1C-1, e no metabolismo ou na ação dos hormônios tireoidiano em tecidos-alvo. Essas interferências decorrem sobretudo da similaridade estrutural entre alguns EDCs e os HTs endógenos (35).

A síntese de HTs é realizada a partir da iodetação da tirosina através das enzimas iodinase e tireoperoxidase (TPO). A TPO é essencial na síntese dos HTs. (140) Estudos detectaram substâncias químicas que afetam a atividade da enzima TPO, inibindo ou aumentando a sua atividade (141).

A suplementação adequada de iodo na dieta é essencial para a síntese do hormônio tireoidiano (HT) e para ação do co-transportador de Na/I. O selênio também desempenha papel de destaque na conversão de T4 em T3 pelas enzimas deiodinases 1 e 2. A deficiência desses nutrientes também representa um potencial mecanismo de vulnerabilidade do HT à ação dos EDCs (18,35).

Os EDCs podem ainda se ligar às globulinas ligadoras, muitas vezes apresentando uma afinidade maior que os próprios HTs (142). Isso pode reduzir a quantidade de hormônio normalmente distribuído nos tecidos e sua fração livre (35).

O T3 e T4 são metabolizados pelas enzimas deiodinases e hepáticas, tais como glucuronidases e sulfatases. Foi demonstrado que compostos OGCs hidroxilados são capazes de interferir com o metabolismo de T4 por meio da inibição da atividade da enzima deiodinase, assim como interferir na formação de T3 (143). A eliminação dos HTs se dá após metabolização no fígado pela enzima uridina-difosfato glicuroniltransferase (UDPGT). Este processo pode ser alterado pela exposição aos EDCs, que induzem a expressão da enzima UDPGT resultando em aumento da eliminação de HTs (144,145).

Os EDCs também podem apresentar ação tóxica ao se ligarem aos receptores dos HTs. Essa ação pode promover ativação do receptor (ação agonista) desencadeando efeito biológico relacionado à atividade específica desse componente celular, nesse caso mimetizando a ação de T3 e T4; ou atuar como antagonista ligando-se aos receptores e impedindo a ação do ligante endógeno natural (146,147,148).

Nos últimos anos, vários estudos em humanos foram realizados com o objetivo de avaliar possíveis associações entre a exposição aos OGCs e os níveis circulantes de T4, T3 e hormônio tireoestimulante (TSH) (149,150,151,152). Alguns estudos epidemiológicos relataram correlações diferentes entre o T4 livre (T4L), T4 total (T4T) ou T3 total (T3T) em coortes caracterizadas por baixa ou moderada exposição a compostos OGCs (150,153).

No Brasil, em 2012, foi realizado um estudo em 193 crianças cronicamente expostas a resíduos de pesticidas OGCs e foi encontrado níveis detectáveis de pesticidas organoclorados em mais de 60% da amostra. Além disso, foi encontrado uma associação estatisticamente significativa entre as concentrações séricas de vários pesticidas OGCs e um aumento no T3T das crianças avaliadas (154).

Embora existam poucos estudos que abordem os efeitos crônicos, especificamente as disfunções tireoidianas relacionadas à ação dos agrotóxicos como potenciais EDCs em populações rurais brasileiras, uma recente revisão da literatura fez um levantamento de alguns estudos mostrando associação entre exposição aos agrotóxicos não persistentes e alterações nos níveis dos HTs, conforme mostra a Tabela 4 (11,39,40,41,42,43,44,45).

As alterações hormonais têm aumentado ao longo da última década e tem sido postulado que o aumento da exposição às substâncias químicas com ação disruptora endócrina têm contribuído para o aumento das desordens endócrinas entre as populações (27,28).

A ampla utilização de substâncias com ação disruptora endócrina, como os agrotóxicos empregados na agricultura, associada à falta de conhecimento sobre os riscos inerentes ao seu uso, o desrespeito às normas básicas de segurança e a falta de fiscalização adequada na comercialização e no uso desses compostos têm contribuído de forma significativa para o agravamento da contaminação humana e

para o aparecimento de alterações tireoidianas na população rural brasileira. (9). Podemos ainda destacar como fatores agravantes e de maior vulnerabilidade aos efeitos adversos dos pesticidas, os diversos determinantes socioeconômicos, sobretudo a baixa escolaridade e a baixa renda familiar presentes nessa população (7,27).

Tabela 4. Estudos epidemiológicos da exposição a pesticidas não persistentes e os níveis de hormônios tireoidianos				
Autor/Ano	País	População	Marcadores tireoidianos	Resultados
Smith (1984)	Reino Unido	22 misturadores 23 trabalhadores de processo 40 controles	TSH, T4T e TBG	↓ TT4 nos misturadores
Steenland et al. (1997)	México	49 pulverizadores 14 proprietários de terra 31 controles	TSH e T4	↑TSH nos pulverizadores
Zaidi et al. (2000)	India	30 formuladores 20 controles	TSH, T4T e T3T	↑TSH e ↓T4T nos formuladores
Garry et al. (2003)	Estados Unidos da América	144 aplicadores 49 controles	TSH, TT4 e T4L	↓TSH e ↓T4L nos aplicadores
Panganiban et al. (2004)	Filipinas	88 trabalhadores expostos (57 expostos diretamente e 31 expostos indiretamente) 43 controles	TSH e T4L	↑ TSH em trabalhadores expostos
Toft et al. (2006)	Dinamarca	122 trabalhadores de estufa 136 floricultores no período de chuva	TSH, T4T, T4L, T3T, T3L	↓T4T em trabalhadores de estufa
Lacasaña et al. (2010)	México	84 dos 136 no período de seca	TSH, T4T e T3T	↑TSH e ↑T4T no período de chuva
Simescu et al. (2014)	Romania	108 trabalhadores de estufa (19 homens e 89 mulheres) 28 controles	TSH, T4L, Anti-TPO	↑TSH e ↓T4L 12% de hipotireoidismo 20% de ↑ Anti-TPO nos trabalhadores de estufa

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a função tireoidiana e verificar sua associação com exposição ocupacional aos agrotóxicos numa população de citricultores.

3.2 Objetivos Específicos

1. Analisar as variáveis sócio-demográficas da população rural estudada;
2. Determinar a frequência de sintomatologia clínica associada à exposição aos agrotóxicos nas lavouras de laranja estudada;
3. Caracterizar o perfil de exposição aos agrotóxicos dos citricultores;
4. Avaliar a função tireoidiana nos trabalhadores rurais da amostra;
5. Estimar a frequência de doenças tireoidianas e autoimunidade tireoidiana nos citricultores;
6. Correlacionar dosagens bioquímicas de marcadores da função da tireoide com variáveis de exposição aos agrotóxicos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo faz parte da continuidade de um projeto de pesquisa “guarda-chuva” intitulado Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição aos agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do estado de Sergipe, iniciado em 2013 pelo NUPAST (Núcleo de Pesquisa e Atenção à Saúde do Trabalhador) e envolve professores e alunos dos Departamentos de Medicina, Nutrição, Terapia Ocupacional, Odontologia, Educação em Saúde, Odontologia e de Fisioterapia do Campus Professor Antônio Garcia Filho, e alunos do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde da Universidade Federal de Sergipe. O presente estudo envolve a avaliação da função tireoidiana nos trabalhadores das lavouras de laranja no município de Boquim do estado de Sergipe.

4.1 População alvo

Foram avaliados 208 trabalhadores rurais adultos da citricultura do município de Boquim-Sergipe, Brasil.

4.1.1 Critérios de Inclusão

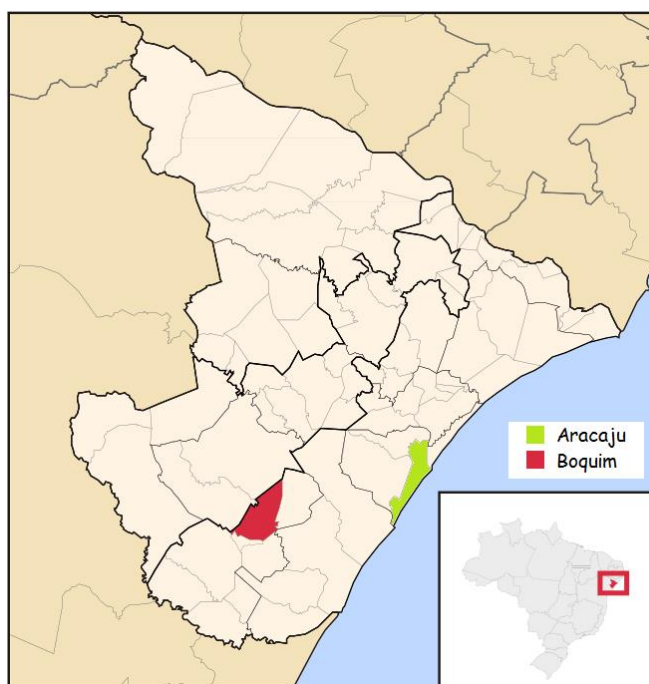
1. Ser trabalhador rural envolvido na cultura de laranja no município de Boquim, estado de Sergipe;
2. Ter assinado o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) específico desta pesquisa.

4.2 Características do local de estudo – Boquim/SE

O município de Boquim localiza-se na região do leste sergipano com uma área terrestre de 205,9 km², a 82 km da Capital do Estado, Aracaju. Coordenadas Geográficas: latitude: S: 11°24'40” e longitude: W:37°45'09”. No Censo realizado em 2010 pelo IBGE, o total da população de Boquim era de 25.533 habitantes, sendo 9.539 de população rural, o que correspondia a 37,3% do total da população de Boquim.

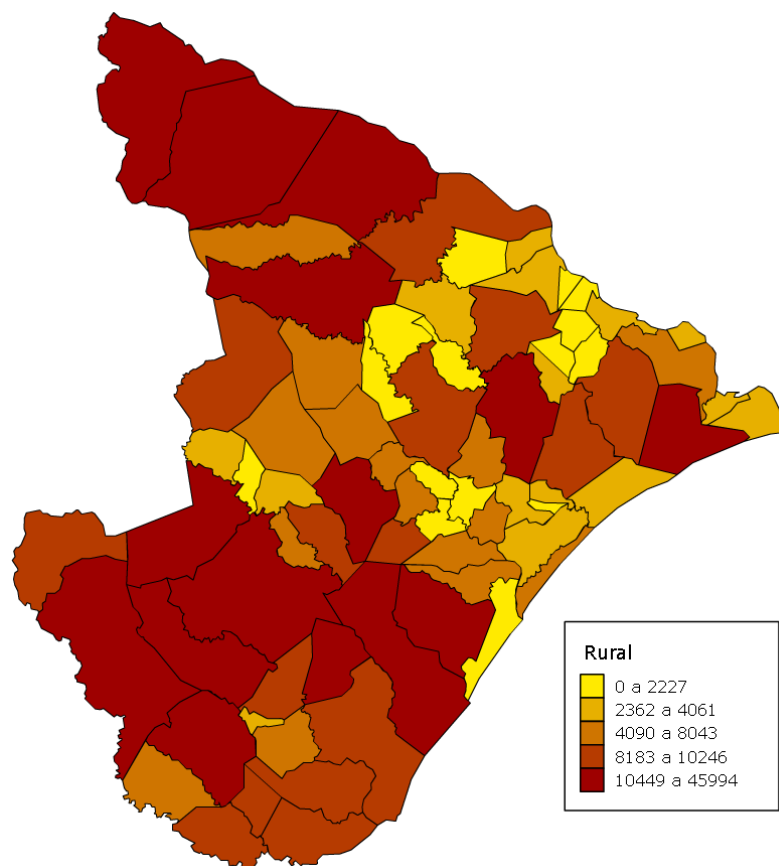
Possui 1.839 propriedades rurais no Cadastro Nacional de Endereços para Fins Estatísticos (CNEFE) com área total de 15.834 hectares, sendo 91,4% destas propriedades classificadas como de agricultura familiar. A estimativa da Secretaria de Agricultura de Boquim é que cada propriedade rural tem em média 3,5 trabalhadores.

Abaixo, na Figura 6, está o mapa do Estado de Sergipe, com a delimitação da área do município de estudo, seguido pela Figura 7, com a distribuição da população rural do estado de Sergipe.



FONTE: Wikipedia (155)

Figura 6. Localização Geográfica do Município de Boquim, em relação à capital Aracaju



FONTE: IBGE (156)

Figura 7. Distribuição da população rural do estado de Sergipe

4.3 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo descritivo do tipo transversal.

4.4 Técnica de amostragem

A técnica de amostragem usada foi a probabilística de estágios múltiplos, utilizando-se bases oficiais do governo federal:

- a) Por área, utilizando-se para seleção os Setores Censitários do município definidos pelo IBGE.
- b) Por propriedade rural, utilizando-se para seleção o CNEFE.
- c) Por indivíduo, utilizando-se o instrumento DAP – Declaração de Aptidão ao PRONAF (Programa Nacional de Desenvolvimento da Agricultura Familiar).

A amostragem foi feita seguindo-se uma sequência de estágios (Figura 8).

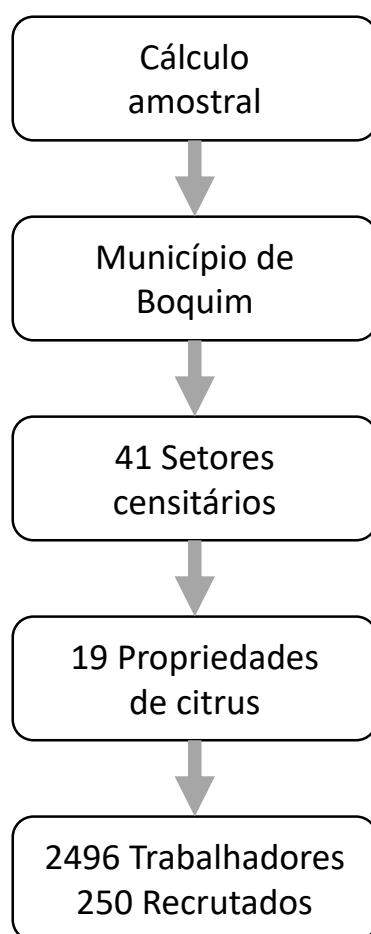


Figura 8. Fluxograma de técnica de amostragem

O primeiro estágio relaciona-se aos setores censitários. Boquim é dividido em 41 setores censitários, sendo 19 propriedades rurais produtoras do citrus.

No segundo estágio, as propriedades rurais que participaram do estudo foram escolhidas de forma sistemática, em cada setor censitário selecionado.

No terceiro estágio, em cada propriedade rural, os trabalhadores rurais foram selecionados de acordo com sua principal função no sistema de produção do citrus.

4.5 Cálculo Amostral

O município de Boquim conta com 2.496 trabalhadores na lavoura de citrus, sendo recrutados 250 para o estudo. Porém, da amostra recrutada inicialmente, 208 participaram como voluntários. A amostra mínima foi calculada levando-se em conta

a diversidade de propriedades estimada, sendo utilizado um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

Apesar de terem participado como voluntários 208 indivíduos, não foi possível manter esse número de indivíduos na análise das diferentes variáveis, por falhas no registro de algumas informações durante a coleta dos dados, que nem sempre foram possíveis de serem corrigidas pela complexidade em mantê-los até o final do atendimento e/ou não comparecimento em outro momento da pesquisa. Conforme previsto no TCLE desta pesquisa, é direito do trabalhador desistir ou recusar-se a participar de qualquer etapa do estudo.

4.6 Organização e operacionalização dos eventos de coleta

Os eventos de coleta tiveram o apoio local da Prefeitura Municipal de Boquim, da Vigilância Sanitária de Boquim (Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) 6934838), da Secretaria Municipal da Agricultura e da Secretaria Municipal de Saúde (CNES 6291511) de Boquim-SE.

Previamente ao evento de coleta, os agentes comunitários de saúde da Equipe da Saúde da Família, responsáveis pelo sujeito selecionado fizeram o primeiro contato, apresentando a importância do trabalho, questionando sobre o interesse individual de participação e entregando o agendamento ao indivíduo selecionado.

O evento de coleta foi realizado na Unidade de Saúde da Família Gilberto Carvalho Filho (CNES 6407641) e na Unidade de Saúde da Família do Povoado Mangue Grande (CNES 2545942). A proximidade geográfica à moradia dos selecionados foi o fator utilizado para escolha do local de coleta. O transporte dos trabalhadores rurais foi oferecido aos voluntários da pesquisa pela Secretaria Municipal da Agricultura. O evento foi realizado aos sábados, para evitar dias úteis e não comprometer o trabalho do voluntário. Foram evitados sábados imediatamente anteriores ou posteriores a feriados para garantir adesão do máximo de voluntários.

4.7 Metodologia de coleta de dados

A equipe responsável pela coleta de dados da pesquisa foi composta de alunos da graduação e da pós-graduação, sendo dividida em quatro estações, conforme mostra a Figura 9.

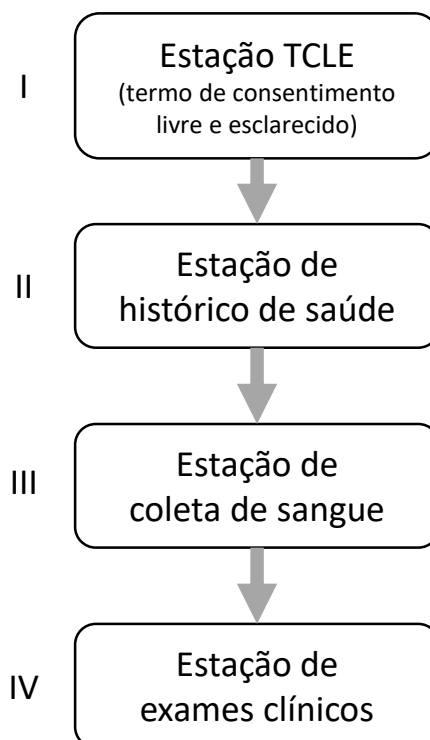


Figura 9. Fluxograma da coleta de dados

I - Estação TCLE: composta por alunos de graduação que tinham a função de garantir aos participantes a completa compreensão dos objetivos da pesquisa, das etapas a serem cumpridas, dos benefícios gerados e das considerações éticas do estudo. O sujeito só foi incluído na pesquisa após aceitar e assinar o TCLE (Apêndice 2), seguindo para a estação seguinte.

II - Estação de histórico de saúde: composta por estações simultâneas, onde em cada uma delas, um aluno de graduação treinado aplicava um questionário eletrônico estruturado com: dados demográficos e socioeconômicos; dados da história clínica (relato de sintomas e de doenças prévias e/ou atuais); e dados ocupacionais. Este questionário foi construído na plataforma livre *Google Forms®* e foi aplicado com aparelhos *Apple iPod Touch®*, sistema operacional *iOS X*, aplicativo *Forms®* em modo off-line.

III - Estação de coleta de sangue: os trabalhadores foram submetidos à coleta de amostra sanguínea para a realização de exames laboratoriais a fim de determinar possíveis alterações na função tireoidiana.

IV - Estação de exames clínicos: todos os participantes foram encaminhados para a estação de exame clínico, durante a segunda abordagem, pela equipe onde receberam os resultados dos exames laboratoriais. Os trabalhadores que apresentaram alterações na função tireoidiana/marcadores tireoidianos, comprovadas pelos exames laboratoriais, foram encaminhados para o profissional médico especializado em Endocrinologia para tratamento e acompanhamento.

4.8 Variáveis analisadas

4.8.1 Variáveis clínicas

As variáveis do estudo, obtidas através do questionário eletrônico, compreendiam três grupos:

1. Variáveis sócio-demográficas: gênero, idade, décadas de vida, cor da pele (melanoderma e não melanoderma), critérios de classificação econômica Brasil (ABEP) (Anexo A), grau de escolaridade (alfabetizado e não alfabetizado).
 - a. A classificação econômica da ABEP é construída a partir de um escore, que leva em consideração a posse de bens materiais, a escolaridade do chefe da família e a presença de empregados domésticos.
 - b. O grau de escolaridade é o cumprimento de um determinado ciclo de estudos, sendo classificado como alfabetizados quem completou o ensino fundamental (antiga 4ª série).
2. Variáveis de perfil de saúde: tratamento médico, história de doença autoimune, reposição hormonal, uso de antidepressivo, tabagismo, dificuldade de controle de peso, alteração de pele, fraqueza muscular, tremor noturno, convulsões.
3. Variáveis ocupacionais e de exposição aos agrotóxicos: contato com agrotóxico, tempo de contato com o agrotóxico (até 5 anos ou acima de 5 anos), frequência de contato com o agrotóxico (até 30 dias ou acima de 30 dias), local de residência (rural ou urbana), tipo de trabalho (trabalhador ou proprietário) e uso de EPI (equipamento de proteção individual).

4.8.2 Variáveis bioquímicas

As amostras de sangue para os exames laboratoriais foram coletadas com os pacientes em jejum de oito horas, seguindo-se a centrifugação, transporte sob refrigeração e estocagem em freezer a – 20 graus celsius, até a análise em laboratório conveniado da prefeitura de Boquim. As análises foram realizadas num prazo máximo de três dias após a coleta. A Quimioluminescência, pelo equipamento Immulite®2000 (marca DPC), utilizando kits da marca Medlab®, foi a metodologia utilizada para as dosagens do TSH (hormônio tireoestimulante), do T4L (tiroxina) e T3T (triiodotironina), e dos autoanticorpos tireoidianos Anti-TPO (anti-tireoperoxidase) e Anti-Tg (anti-tireoglobulina). A autoimunidade foi caracterizada pela presença de um ou ambos autoanticorpos nas amostras sanguíneas analisadas.

Os valores de referência de cada exame foram os seguintes (157,158,159):

- TSH: 0,45 a 4,5 mU/L
- T4L: 0,8 a 1,6 ng/dL
- T3T: 0,8 a 1,8 ng/mL
- Anti-TPO: < 9,0 UI/mL
- Anti-Tg: < 4,0 UI/mL

Os valores de referência adotados para o TSH se baseiam no intervalo normal em indivíduos livres de doença da tireoide e tem sido tradicionalmente aceito como 0,45 a 4,5 mU/L. Isso corresponde do 2,5º ao 97,5º percentil da curva de distribuição de TSH na maioria das populações (160,161,162).

Os seguintes critérios foram considerados para caracterizar a presença de patologias tireoidianas neste estudo (157,158,159):

- Hipotireoidismo franco:
 - TSH > 4,5 μ UI/mL e T4L < 0,8 ng/dL
- Hipotireoidismo subclínico (HSC):
 - TSH > 4,5 μ UI/mL e T4L \geq 0,8 ng/dL
- Hipertireoidismo franco:
 - TSH < 0,45 μ UI/mL e T4L > 1,6 ng/dL e/ou T3T > 1,76 ng/mL
- Hipertireoidismo subclínico:
 - TSH < 0,45 μ UI/mL e 0,8 < T4L < 1,6 ng/dL e 0,76 < T3T < 1,76 ng/mL.

4.9 Aspectos Éticos / Biossegurança

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob o número CAAE: 12988313.6.0000.5546, de acordo com a Resolução do Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde (MS/CNS) 466/2012. Para a entrevista, cada indivíduo forneceu autorização prévia através de assinatura após consentimento livre e esclarecido. Todas as informações coletadas são confidenciais de modo que os nomes dos entrevistados não aparecem em nenhum relatório ou artigo.

As amostras de sangue receberam adequado armazenamento, seguindo protocolo próprio, cada qual contendo um código correspondente, somente acessado pelos pesquisadores responsáveis. Os questionários foram arquivados em local restrito, apenas disponibilizados para os pesquisadores responsáveis. A identidade dos indivíduos foi devidamente preservada, uma vez que códigos foram utilizados para fins de rotulação.

4.10 Organização e tabulação dos dados coletados

Os dados coletados em formulários eletrônicos na estação de entrevista foram migrados para planilhas do tipo *Microsoft® Excel® 2011 for MAC* versão 14.3.2 no formato “xlsx”.

Os dados obtidos na estação de coleta de sangue, resultantes dos exames de sangue, foram tabulados em planilha do tipo *Microsoft® Excel® 2011 for MAC* versão 14.3.2 no formato “xlsx” utilizando dupla digitação e posterior *data compare*, de forma a verificar a consistência da migração.

4.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do IBM® - Statistical Package for the Social Science – SPSS® versão 21 – para iOS X. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e percentual. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão.

O teste de associação utilizado para as variáveis categóricas foi o teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher. Enquanto que as variáveis contínuas foram classificadas inicialmente quanto a sua distribuição em paramétrica e não-paramétrica através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em seguida, foi empregado o teste U de Mann Whitney para a associação de variáveis contínuas com distribuição não-paramétrica.

Em todos os testes o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 208 trabalhadores rurais envolvidos na cultura de laranja do município de Boquim no período de abril 2015 a abril 2016. A população estudada foi composta predominantemente por homens 161 (77,4%), com média de idade de $48,3 \pm 13,4$ anos, variando de 21 a 77 anos. A distribuição por faixa etária mostra que 51,2% dos citricultores tinham idade entre 40 e 59 anos. Os dados sociodemográficos dos sujeitos da pesquisa encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Características sócio-demográficas da população estudada

Características		População estudada N= 208	
		Número de casos	Frequência
Distribuição por idade	20 - 29	15	7,4%
	30 - 39	39	19,2%
	40 - 49	62	30,5%
	50 - 59	42	20,7%
	60 - 69	30	14,8%
	> 70	15	7,4%
	Total	203	100,0%
Distribuição por gênero	Masculino	161	77,4%
	Feminino	47	22,6%
	Total	208	100,0%
Distribuição por cor de pele	Melanoderma	150	82,4%
	Não Melanoderma	32	17,6%
	Total	182	100,0%
Distribuição por grau de instrução	Analfabetos	90	49,5%
	Alfabetizados	92	50,5%
	Total	182	100,0%
Distribuição por classe econômica ABEP	A, B e C	89	49,2%
	D e E	92	50,8%
	Total	181	100,0%
Local de residência	Rural	131	72,0%
	Urbano	51	28,0%
	Total	182	100,0%

A presença de sintomatologia característica associada à intoxicação por agrotóxicos foi verificada através da frequência dos seguintes achados: alterações visíveis na pele (36,3%), relatos de fraqueza muscular (45,9%), tremor noturno (17,2%) e convulsões (2,2%). A dificuldade no controle de peso, sinal que pode ocorrer devido a alterações tireoidianas, foi descrita por 21,0% dos trabalhadores. A análise

de outros indicadores de saúde dos trabalhadores estudados está disposta na Tabela 6.

Tabela 6. Indicadores de saúde dos trabalhadores da citricultura de Boquim/SE

Variáveis		População estudada N= 208	
		Número de casos	Frequência
Alterações visíveis na pele	Sim	65	36,3%
	Não	114	63,7%
	Total	179	100,0%
Fraqueza muscular	Sim	83	45,9%
	Não	98	54,1%
	Total	181	100,0%
Tremor noturno	Sim	31	17,2%
	Não	149	82,8%
	Total	180	100,0%
Convulsões	Sim	4	2,2%
	Não	176	97,8%
	Total	180	100,0%
Dificuldade no controle de peso	Sim	38	21,0%
	Não	143	79,0%
	Total	181	100,0%
Uso de álcool	Sim	101	58,7%
	Não	71	41,3%
	Total	172	100,0%
Tabagismo	Sim	32	18,0%
	Não	146	82,0%
	Total	178	100,0%
Acesso a atendimento médico	Sim	55	30,4%
	Não	127	70,2%
	Total	182	100,6%
História de doença autoimune	Positivo	2	1,1%
	Negativo	179	98,9%
	Total	181	100,0%

No que se refere às variáveis ocupacionais, grande parte da amostra era composta por proprietários rurais e/ou seus familiares (67%). A maioria dos participantes relataram contato direto ou indireto com o agrotóxico (92,3%). O contato ocorre predominantemente num intervalo de tempo inferior a 30 dias (52,3%) e por um período de tempo superior a 5 anos (66,1%). Os dados relacionados às variáveis ocupacionais e de exposição aos agrotóxicos estão na Tabela 7.

Tabela 7. Variáveis ocupacionais e de exposição aos agrotóxicos

Variáveis		População estudada N= 208	
		Número de casos	Frequência
Condição do trabalhador	Trabalhador/Assalariado	60	33.0%
	Proprietário, Produtor, Familiar	122	67.0%
	Total	182	100.0%
Contato com agrotóxico	Sim	167	92.3%
	Não	14	7.7%
	Total	181	100.0%
Frequência de contato com agrotóxico	≤ 30 dias	58	52.3%
	> 30 dias	53	47.7%
	Total	111	100.0%
Tempo de contato com agrotóxico	≤ 5 anos	39	33.9%
	> 5 anos	76	66.1%
	Total	115	100.0%
Uso de EPI	Inadequado	94	67.1%
	Nenhum	43	30.7%
	Adequado	3	2.1%
	Total	140	100.0%

EPI = equipamento de proteção individual

Os resultados referentes às dosagens laboratoriais dos hormônios tireoidianos estão expostos na Tabela 8.

Tabela 8. Avaliação laboratorial da função tireoidiana da população estudada

Análise laboratorial	População estudada N= 208					
	Média ± SD	Mínimo	Máximo	Frequência de casos		N
				Abaixo do valor de referência	Acima do valor de referência	
TSH [μUI/mL]	2,4 ± 2,4	0,1	17,2	1,6%	8,9%	191
T4L [ng/dL]	0,8 ± 0,1	0,5	1,5	41,4%	0,0%	191
T3T [ng/mL]	1,3 ± 0,3	0,7	2,4	0,5%	2,6%	189

A presença de autoimunidade, caracterizada pela presença de um ou de ambos os marcadores, foi encontrada em 22,0% da amostra. A média do TSH para os pacientes com autoimunidade positiva ($3,5 \pm 3,7 \mu\text{U/L}$) foi maior que a encontrada

para os pacientes negativos ($2,1 \pm 1,8 \mu\text{U/L}$). Os resultados referentes à avaliação laboratorial dos anticorpos tireoidianos estão expostos na Tabela 9.

Tabela 9. Avaliação laboratorial dos anticorpos tireoidianos da população estudada

Características	População estudada N= 208	
	Número de casos	Frequência
Anti-TPO		
Positivo	28	14,7%
Negativo	163	85,3%
Total	191	100,0%
Anti-Tg		
Positivo	17	9,3%
Negativo	165	90,7%
Total	182	100,0%
Autoimunidade*		
Positivo	40	22,0%
Negativo	142	78,0%
Total	182	100,0%

* Autoimunidade positiva = presença de um ou ambos os anticorpos (Anti-TPO e/ou Anti-Tg) positivo

As principais patologias funcionais da tireoide foram analisadas no presente estudo e, como esperado, o hipotireoidismo foi mais frequente que o hipertireoidismo. Também foram encontradas alterações isoladas ou combinada nos níveis de T4L e T3T sem alteração no TSH, que não preenchiam os critérios diagnósticos para hiper ou hipotireoidismo, clínico ou subclínico. Estes dados são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Prevalência de alterações tireoidianas

Alteração	População Estudada N= 208	
	Número de casos	Frequência
Eutireoidismo	100	52,6%
Hipotireoidismo	8	4,2%
Hipotireoidismo subclínico	9	4,7%
Hipertireoidismo	1	0,5%
Hipertireoidismo subclínico	1	0,5%
T4L baixo e TSH normal	66	34,7%
T3T baixo e TSH normal	1	0,5%
T3T alto e TSH normal	1	0,5%
T4L baixo, T3T alto e TSH normal	3	1,6%
Total	190	100,0%

A correlação das variáveis bioquímicas com as variáveis sociodemográficas na amostra estudada mostrou que o TSH alterado foi encontrado em quinze homens (10,3%) e em cinco mulheres (11,1%), apresentando uma frequência maior nos não melanodermas (76,5%). Os níveis de T4L reduzidos estavam presentes em 31,1% dos indivíduos do gênero feminino (quatorze mulheres) e 44,5% do gênero masculino (sessenta e cinco homens), sendo encontrado predominantemente nos pacientes negros ou pardos (melanodermas) (84,3%). Os níveis de T3T alterados foram encontrados em três homens (2,1%) e três mulheres (6,8%), sendo todos estes indivíduos melanodermas. Estes dados estão dispostos nas Tabelas 11, 12 e 13.

O Anti-TPO positivo foi encontrado em vinte homens (13,7%) e oito mulheres (17,8%) com predominância de pacientes melanodermas (86,4%). O Anti-Tg estava presente em onze homens (7,9%) e seis mulheres (14,0%) sendo encontrado em onze pacientes melanodermas (78,6%). A presença de autoimunidade positiva foi observada em 19,4% dos homens e 25,6% das mulheres. Esse achado foi observado em 17,8% dos pacientes melanodermas e em 22,2% dos não melanodermas.

O TSH alterado, o T4L diminuído e o T3T alterado predominaram na quinta década de vida, com frequências de 15,4%, 53,8% e 10,5%, respectivamente. A variável T4L diminuído apresentou uma correlação estatisticamente significativa com décadas de vida, com $p = 0,023$. Em relação aos anticorpos, o Anti-TPO positivo teve uma prevalência maior na quarta década de vida, sendo encontrado em 23,3% deste grupo. Na quinta década de vida também foi encontrado uma frequência maior de Anti-Tg positivo e de autoimunidade, estando presente em 17,1% e 31,4% dos indivíduos desse grupo, respectivamente. Estes resultados podem ser encontrados na Figura 10.

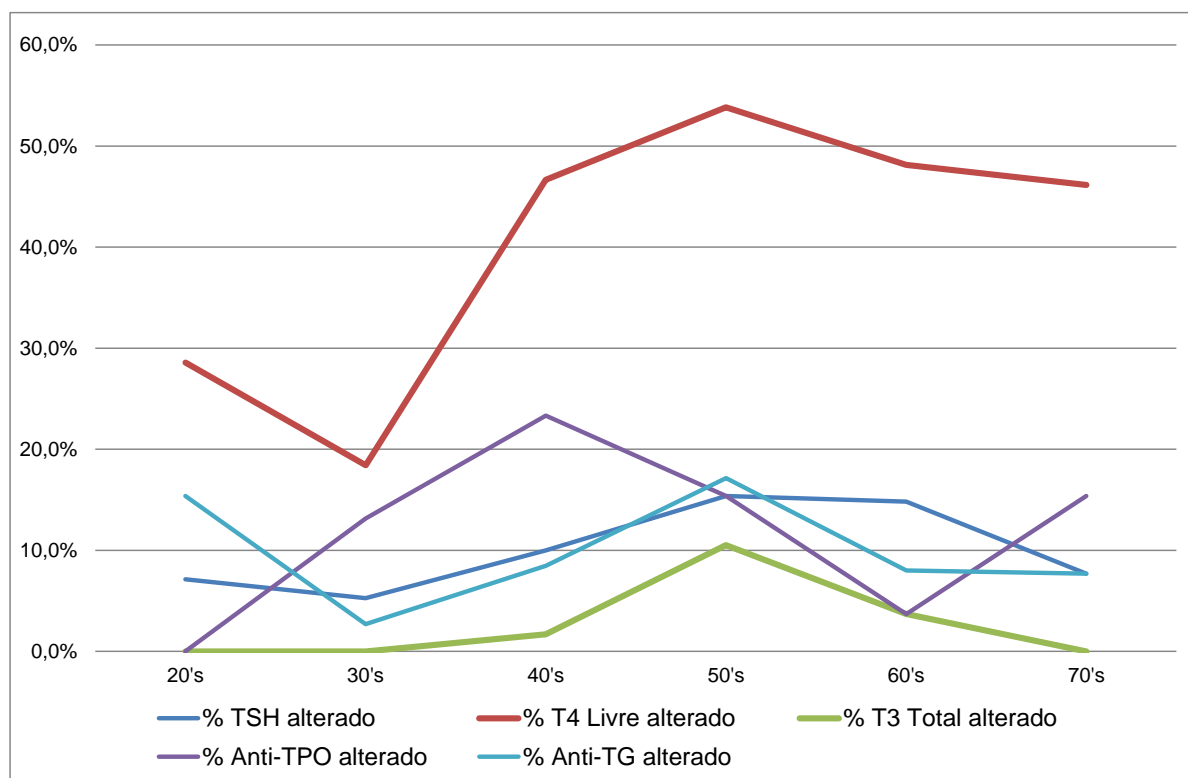


Figura 10. Frequência das alterações na função tireoidiana conforme a década de vida.

A correlação das patologias funcionais tireoidianas com as variáveis sócio-demográficas mostrou que o hipotireoidismo franco ocorreu apenas no gênero masculino, compreendendo 5,5% dos homens (oito casos). O hipotireoidismo franco foi encontrado em 2,8% (quatro casos) dos indivíduos melanoderma e em 10,3% (três casos) dos não melanoderma. O HSC foi encontrado em 3,4% dos homens (cinco casos) e 8,9% mulheres (quatro casos), predominando nos pacientes melanodermas (87,5% dos casos). Foram encontrados um caso de hipertireoidismo franco e um caso de hipertireoidismo subclínico no gênero masculino. A correlação destas variáveis com décadas de vida mostrou maior frequência de hipotireoidismo franco na quinta década (50,0% da amostra). O HSC foi mais frequente na sexta década de vida (37,5% do total de casos). O caso de hipertireoidismo franco e de hipertireoidismo subclínico encontrava-se na quinta e na terceira décadas de vida, respectivamente. Estes dados estão expostos na Figura 11.

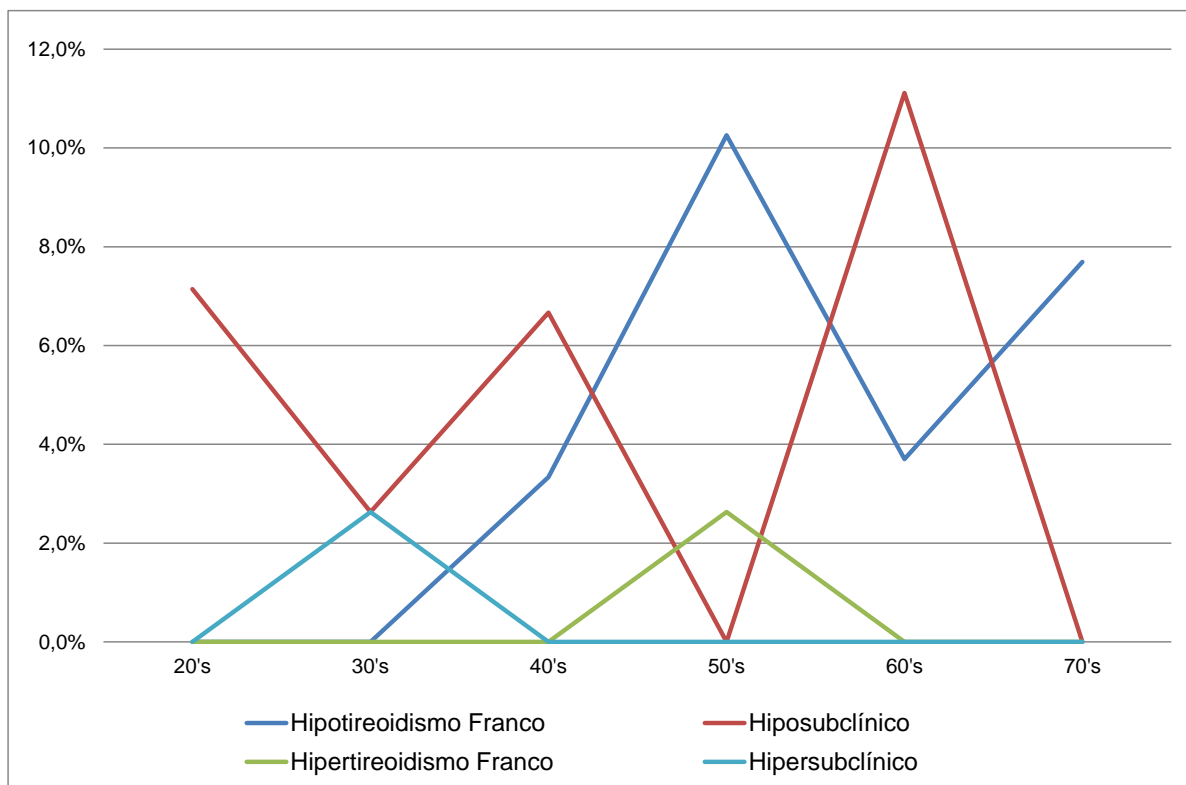


Figura 11. Frequência das patologias tireoidianas conforme a década de vida

As seguintes variáveis sócio-demográficas quando cruzadas com as análises bioquímicas e patologias tireoidianas apresentaram relação estatisticamente significativa: autoimunidade vs. TSH ($p=0,005$); décadas de vida vs. T4L ($p=0,023$); tabagismo vs. T3T ($p=0,046$); autoimunidade vs. hipotireoidismo franco ($p=0,006$); tratamento médico vs. HSC ($p=0,048$). As demais associações não foram estatisticamente significantes, conforme mostram as Tabelas 11 a 16.

Tabela 11. Associação de indicadores de saúde e alterações de marcadores da função tireoidiana

		TSH				T4L				T3T				Anti-TPO				Anti-TG			
		Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)
Alteração de pele	Não	101 (91,8%)	9 (8,2%)	0,252 #	63 (57,3%)	47 (42,7%)	0,701 #	105 (96,3%)	4 (3,7%)	1,000 \$	99 (90,0%)	11 (10,0%)	0,101 #	99 (93,4%)	7 (6,6%)	0,166 #	46 (86,8%)	7 (13,2%)		46 (86,8%)	7 (13,2%)
	Sim	50 (86,2%)	8 (13,8%)		35 (60,3%)	23 (39,7%)		55 (96,5%)	2 (3,5%)		47 (81,0%)	11 (19,0%)		47 (81,0%)	11 (19,0%)		80 (90,9%)	8 (9,1%)		80 (90,9%)	8 (9,1%)
Fraqueza muscular	Não	81 (88,0%)	11 (12,0%)	0,356 #	54 (58,7%)	38 (41,3%)	0,971 #	91 (100,0%)	0 (0,0%)	-	80 (87,0%)	12 (13,0%)	0,966 #	80 (90,9%)	8 (9,1%)	0,845 #	67 (91,8%)	6 (8,2%)		67 (91,8%)	6 (8,2%)
	Sim	72 (92,3%)	6 (7,7%)		46 (59,0%)	32 (41,0%)		71 (92,2%)	6 (7,8%)		69 (87,3%)	10 (12,7%)		69 (87,3%)	10 (12,7%)		123 (91,8%)	11 (8,2%)		123 (91,8%)	11 (8,2%)
Tremor noturno	Não	127 (89,4%)	15 (10,6%)	1,000 \$	84 (59,2%)	58 (40,8%)	0,992 #	135 (95,7%)	6 (4,3%)	-	125 (88,0%)	17 (12,0%)	0,354 #	125 (88,0%)	17 (12,0%)	0,702 \$	23 (88,5%)	3 (11,5%)		23 (88,5%)	3 (11,5%)
	Sim	25 (92,6%)	2 (7,4%)		16 (59,3%)	11 (40,7%)		27 (100,0%)	0 (0,0%)	-	22 (81,5%)	5 (18,5%)		22 (81,5%)	5 (18,5%)		143 (91,1%)	14 (8,9%)		143 (91,1%)	14 (8,9%)
Convulsões	Não	149 (89,8%)	17 (10,2%)	-	97 (58,4%)	69 (41,6%)	0,644 \$	158 (96,3%)	6 (3,7%)	-	144 (86,7%)	22 (13,3%)	-	144 (86,7%)	22 (13,3%)	-	4 (100,0%)	0 (0,0%)		4 (100,0%)	0 (0,0%)
	Sim	4 (100,0%)	0 (0,0%)		3 (75,0%)	1 (25,0%)		4 (100,0%)	0 (0,0%)		4 (100,0%)	0 (0,0%)		4 (100,0%)	0 (0,0%)		108 (92,3%)	9 (7,7%)		108 (92,3%)	9 (7,7%)
Tratamento médico	Não	111 (91,7%)	10 (8,3%)	0,254 #	71 (58,7%)	50 (41,3%)	0,873 #	116 (95,9%)	5 (4,1%)	0,676 \$	104 (86,0%)	17 (14,0%)	0,472 #	104 (86,0%)	17 (14,0%)	0,563 #	42 (89,4%)	5 (10,6%)		42 (89,4%)	5 (10,6%)
	Sim	43 (86,0%)	7 (14,0%)		30 (60,0%)	20 (40,0%)		47 (97,9%)	1 (2,1%)		45 (90,0%)	5 (10,0%)		45 (90,0%)	5 (10,0%)		146 (91,8%)	13 (8,2%)		146 (91,8%)	13 (8,2%)
História de doença autoimune	Negativo	152 (90,5%)	16 (9,5%)	0,191 \$	100 (59,5%)	68 (40,5%)	-	160 (96,4%)	6 (3,6%)	-	146 (86,9%)	22 (13,1%)	-	146 (86,9%)	22 (13,1%)	0,167 \$	1 (50,0%)	1 (50,0%)		1 (50,0%)	1 (50,0%)
	Positivo	1 (50,0%)	1 (50,0%)		0 (0,0%)	2 (100,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)		2 (100,0%)	0 (0,0%)		55 (85,9%)	9 (14,1%)		55 (85,9%)	9 (14,1%)
Consumo de álcool	Não	57 90,90%	9 (13,6%)	0,191 #	41 (62,1%)	25 (37,9%)	0,503 #	60 (92,3%)	5 (7,7%)	-	55 (83,3%)	11 (16,7%)	0,255 #	55 (83,3%)	11 (16,7%)	0,078 #	83 (94,3%)	5 (5,7%)		83 (94,3%)	5 (5,7%)
	Sim	88 93,70%	7 (7,4%)		54 (56,8%)	41 (43,2%)		94 (100,0%)	0 (0,0%)		85 (89,5%)	10 (10,5%)		85 (89,5%)	10 (10,5%)		120 (92,3%)	10 (7,7%)		120 (92,3%)	10 (7,7%)
Tabagismo	Não	123 (89,8%)	14 (10,2%)	1,000 \$	82 (59,9%)	55 (40,1%)	0,608 #	133 (98,5%)	2 (1,5%)	0,046 \$	121 (88,3%)	16 (11,7%)	0,499 #	121 (88,3%)	16 (11,7%)	0,288 \$	25 (86,2%)	4 (13,8%)		25 (86,2%)	4 (13,8%)
	Sim	28 (90,3%)	3 (9,7%)		17 (54,8%)	14 (45,2%)		28 (90,3%)	3 (9,7%)		26 (83,9%)	5 (16,1%)		26 (83,9%)	5 (16,1%)		117 (92,1%)	10 (7,9%)		117 (92,1%)	10 (7,9%)
Dificuldade de controle de peso	Não	122 (91,0%)	12 (9,0%)	0,381 #	80 (59,7%)	54 (40,3%)	0,654 #	129 (97,0%)	4 (3,0%)	0,606 \$	116 (86,6%)	18 (13,4%)	1,000 \$	116 (86,6%)	18 (13,4%)	0,497 \$	30 (88,2%)	4 (11,8%)		30 (88,2%)	4 (11,8%)
	Sim	31 (86,1%)	5 (13,9%)		20 (55,6%)	16 (44,4%)		33 (94,3%)	2 (5,7%)		32 (88,9%)	4 (11,1%)		32 (88,9%)	4 (11,1%)		142 (100,0%)	0 (0,0%)		142 (100,0%)	0 (0,0%)
Autoimunidade	Negativo	132 (93,0%)	10 (7,0%)	0,005 #	85 (59,9%)	57 (40,1%)	0,581 #	136 (97,1%)	4 (2,9%)	0,616 \$	12 (30,0%)	28 (70,0%)	-	12 (30,0%)	28 (70,0%)	-	117 (90,7%)	12 (9,3%)		117 (90,7%)	12 (9,3%)
	Positivo	31 (77,5%)	9 (22,5%)		22 (55,0%)	18 (45,0%)		38 (95,0%)	2 (5,0%)		12 (30,0%)	28 (70,0%)		12 (30,0%)	28 (70,0%)		23 (57,5%)	17 (42,5%)		23 (57,5%)	17 (42,5%)
Reposição hormonal	Não	122 (89,7%)	14 (10,3%)	0,662 \$	77 (56,6%)	59 (43,4%)	0,455 #	130 (97,0%)	4 (3,0%)	-	117 (86,0%)	19 (14,0%)	1,000 \$	117 (86,0%)	19 (14,0%)	0,629 \$	12 (85,7%)	2 (14,3%)		12 (85,7%)	2 (14,3%)
	Sim	13 (86,7%)	2 (13,3%)		10 (66,7%)	5 (33,3%)		15 (100,0%)	0 (0,0%)		13 (86,7%)	2 (13,3%)		13 (86,7%)	2 (13,3%)						

Teste qui quadrado, \$ Teste exato de Fisher

Tabela 12. Associação de variáveis socio-demográficas e alterações de marcadores da função tireoidiana

	TSH			T4L			T3T			Anti-TPO			Anti-TG		
	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor
Gênero	40 (88,9%)	5 (11,1%)	0,873 #	31 (68,9%)	14 (31,1%)	0,110 #	41 (93,2%)	3 (6,8%)	0,140 \$	37 (82,2%)	8 (17,8%)	0,499 #	37 (86,0%)	6 (14,0%)	0,234 #
Masculino	131 (89,7%)	15 (10,3%)		81 (55,5%)	65 (44,5%)		142 (97,9%)	3 (2,1%)		126 (86,3%)	20 (13,7%)		128 (92,1%)	11 (7,9%)	
Cor de pele	129 (90,8%)	13 (9,2%)	0,495 \$	83 (58,5%)	59 (41,5%)	0,718 #	134 (95,7%)	6 (4,3%)	-	123 (86,6%)	19 (13,4%)	1,000 \$	124 (91,9%)	11 (8,1%)	0,706 \$
Melanoderma	25 (86,2%)	4 (13,8%)		18 (62,1%)	11 (37,9%)		29 (100,0%)	0 (0,0%)		26 (89,7%)	3 (10,3%)		24 (88,9%)	3 (11,1%)	
ABEP	77 (89,5%)	9 (10,5%)	0,838 #	50 (59,5%)	34 (40,5%)	0,855 #	81 (95,3%)	4 (4,7%)	0,682 \$	73 (84,9%)	13 (15,1%)	0,393 #	71 (100,0%)	10 (12,3%)	0,160 \$
A, B, C	76 (90,5%)	8 (9,5%)		50 (59,5%)	34 (40,5%)		81 (97,6%)	2 (2,4%)		75 (89,3%)	9 (10,7%)		147 (91,20%)	4 (2,6%)	
D e E	13 (92,9%)	1 (7,1%)		10 (71,4%)	4 (28,6%)		14 (100,0%)	0 (0,0%)		14 (100,0%)	0 (0,0%)		11 (84,6%)	2 (15,4%)	
Décadas de vida	36 (94,7%)	2 (5,3%)		31 (81,6%)	7 (18,4%)	0,023 #	38 (100,0%)	0 (0,0%)		33 (86,8%)	5 (13,2%)		36 (97,3%)	1 (2,7%)	
4	54 (90,0%)	6 (10,0%)	0,710 #	32 (53,3%)	28 (46,7%)		58 (98,3%)	1 (1,7%)		46 (76,7%)	14 (23,3%)		54 (91,5%)	5 (8,5%)	0,398 #
5	33 (84,6%)	6 (15,4%)		18 (46,2%)	21 (53,8%)		34 (89,5%)	4 (10,5%)	-	33 (84,6%)	6 (15,4%)		29 (82,9%)	6 (17,1%)	
6	23 (85,2%)	4 (14,8%)		14 (51,9%)	13 (48,1%)		26 (96,3%)	1 (3,7%)		26 (96,3%)	1 (3,7%)		23 (92,0%)	2 (8,0%)	
7	12 (92,3%)	1 (7,7%)		7 (53,8%)	6 (46,2%)		13 (100,0%)	0 (0,0%)		11 (84,6%)	2 (15,4%)		12 (92,3%)	1 (7,7%)	
Grau de instrução	79 (92,9%)	6 (7,1%)	0,210 #	52 (61,2%)	33 (38,8%)	0,577 #	83 (98,8%)	1 (1,2%)	0,210 \$	77 (90,6%)	8 (9,4%)	0,180 #	76 (93,8%)	5 (6,2%)	0,263 #
Não Alfabetizado	75 (87,2%)	11 (12,8%)		49 (57,0%)	37 (43,0%)		80 (94,1%)	5 (5,9%)		72 (83,7%)	14 (16,3%)		72 (88,9%)	9 (11,1%)	
Alfabetizado															

Teste qui quadrado, \$ Teste exato de Fisher

Tabela 13. Associação das variáveis de exposição ao agrotóxico e alterações de marcadores da função tiroideana

		TSH			T4L			T3T			Anti-TPO			Anti-TG		
		Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor
Contato com Agrotóxico	Não	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,635 \$	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0,317 #	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,080 \$	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0,698 \$	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,349 \$
	Sim	141 (90,4%)	15 (9,6%)		90 (57,7%)	66 (42,3%)		150 (97,4%)	4 (2,6%)		135 (86,5%)	21 (13,5%)		135 (91,8%)	12 (8,2%)	
Tempo de contato	≤ 5 anos	35 (89,7%)	4 (10,3%)	1,000 \$	21 (53,8%)	18 (46,2%)	0,774 #	38 (97,4%)	1 (2,6%)	1,000 \$	33 (84,6%)	6 (15,4%)	0,314 #	36 (100,0%)	0 (0,0%)	-
	> 5 anos	59 (88,1%)	8 (11,9%)		38 (56,7%)	29 (43,3%)		65 (98,5%)	1 (1,5%)		61 (91,0%)	6 (9,0%)		55 (88,7%)	7 (11,3%)	
Frequência de uso	≤ 30 dias	46 (86,8%)	7 (13,2%)	0,612 #	30 (56,6%)	23 (43,4%)	0,951 #	51 (98,1%)	1 (1,9%)	1,000 \$	46 (86,8%)	7 (13,2%)	0,527 \$	46 (93,9%)	3 (6,1%)	0,709 \$
	> 30 dias	45 (90,0%)	5 (10,0%)		28 (56,0%)	22 (44,0%)		49 (98,0%)	1 (2,0%)		46 (92,0%)	4 (8,0%)		42 (91,3%)	4 (8,7%)	
EPI	Adequado	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-
	Inadequado	78 (88,6%)	10 (11,4%)		47 (53,4%)	41 (46,6%)		84 (96,6%)	3 (3,4%)		74 (84,1%)	14 (15,9%)		78 (94,0%)	5 (6,0%)	
Condição do trabalhador	Nenhum	36 (94,7%)	2 (5,3%)		23 (60,5%)	15 (39,5%)		37 (97,4%)	1 (2,6%)		35 (92,1%)	3 (7,9%)		32 (94,1%)	2 (5,9%)	
	Trabalhador Assalariado	51 (92,7%)	4 (7,3%)	0,422 \$	30 (54,5%)	25 (45,5%)	0,408 #	54 (98,2%)	1 (1,8%)	0,685 \$	50 (90,9%)	5 (9,1%)	0,310 #	49 (94,2%)	3 (5,8%)	0,551 \$
Local de residência	Proprietário	103 (88,8%)	13 (11,2%)		71 (61,2%)	45 (38,8%)		109 (95,6%)	5 (4,4%)		99 (85,3%)	17 (14,7%)		99 (90,0%)	11 (10,0%)	
	Rural	108 (88,5%)	14 (11,5%)	0,401 \$	73 (59,8%)	49 (40,2%)	0,746 #	116 (96,7%)	4 (3,3%)	1,000 \$	106 (86,9%)	16 (13,1%)	0,878 #	105 (90,5%)	11 (9,5%)	0,759 \$
	Urbano	46 (93,9%)	3 (6,1%)		28 (57,1%)	21 (42,9%)		47 (95,9%)	2 (4,1%)		43 (87,8%)	6 (12,2%)		43 (93,5%)	3 (6,5%)	

Teste qui quadrado, \$ Teste exato de Fisher

Tabela 14. Associação de indicadores de saúde e patologias da função tireoidiana

		Hipotireoidismo franco				Hipotireoidismo subclínico				Hipertireoidismo franco				Hipertireoidismo subclínico			
		Normal	Alterado	N (%)	p valor	Normal	Alterado	N (%)	p valor	Normal	Alterado	N (%)	p valor	Normal	Alterado	N (%)	p valor
Alteração de pele	Não	107	(97,3%)	3	(2,7%)	105	(95,5%)	5	(4,5%)	108	(99,1%)	1	(0,9%)	109	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	54	(93,1%)	4	(6,9%)	55	(94,8%)	3	(5,2%)	57	(100,0%)	0	(0,0%)	57	(100,0%)	0	(0,0%)
Fraqueza muscular	Não	87	(94,6%)	5	(5,4%)	87	(94,6%)	5	(5,4%)	91	(100,0%)	0	(0,0%)	91	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	76	(97,4%)	2	(2,6%)	75	(96,2%)	3	(3,8%)	76	(98,7%)	1	(1,3%)	77	(100,0%)	0	(0,0%)
Tremor noturno	Não	136	(95,8%)	6	(4,2%)	135	(95,1%)	7	(4,9%)	139	(99,3%)	1	(0,7%)	140	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	26	(96,3%)	1	(3,7%)	26	(96,3%)	1	(3,7%)	27	(100,0%)	0	(0,0%)	27	(100,0%)	0	(0,0%)
Convulsões	Não	159	(95,8%)	7	(4,2%)	158	(95,2%)	8	(4,8%)	163	(99,4%)	1	(0,6%)	164	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	4	(100,0%)	0	(0,0%)	4	(100,0%)	0	(0,0%)	4	(100,0%)	0	(0,0%)	4	(100,0%)	0	(0,0%)
Tratamento médico	Não	116	(95,9%)	5	(4,1%)	118	(97,5%)	3	(2,5%)	120	(99,2%)	1	(0,8%)	121	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	48	(96,0%)	2	(4,0%)	45	(90,0%)	5	(10,0%)	48	(100,0%)	0	(0,0%)	48	(100,0%)	0	(0,0%)
História de doença autoimune	Negativo	162	(96,4%)	6	(3,6%)	160	(95,2%)	8	(4,8%)	165	(99,4%)	1	(0,6%)	166	(100,0%)	0	(0,0%)
	Positivo	1	(50,0%)	1	(50,0%)	2	(100,0%)	0	(0,0%)	2	(100,0%)	0	(0,0%)	2	(100,0%)	0	(0,0%)
Consumo de álcool	Não	61	(92,4%)	5	(7,6%)	63	(95,5%)	3	(4,5%)	65	(100,0%)	0	(0,0%)	65	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	93	(97,9%)	2	(2,1%)	90	(94,7%)	5	(5,3%)	94	(100,0%)	0	(0,0%)	94	(100,0%)	0	(0,0%)
Tabagismo	Não	130	(94,9%)	7	(5,1%)	131	(95,6%)	6	(4,4%)	134	(99,3%)	1	(0,7%)	135	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	31	(100,0%)	0	(0,0%)	29	(93,5%)	2	(6,5%)	31	(100,0%)	0	(0,0%)	31	(100,0%)	0	(0,0%)
Dificuldade de controle de peso	Não	129	(96,3%)	5	(3,7%)	128	(95,5%)	6	(4,5%)	132	(99,2%)	1	(0,8%)	133	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	34	(94,4%)	2	(5,6%)	34	(94,4%)	2	(5,6%)	35	(100,0%)	0	(0,0%)	35	(100,0%)	0	(0,0%)
Autoimunidade	Negativo	140	(98,6%)	2	(1,4%)	137	(96,5%)	5	(3,5%)	139	(99,3%)	1	(0,7%)	139	(99,3%)	1	(0,7%)
	Positivo	35	(87,5%)	5	(12,5%)	36	(90,0%)	4	(10,0%)	40	(100,0%)	0	(0,0%)	40	(100,0%)	0	(0,0%)
Reposição hormonal	Não	130	(95,6%)	6	(4,4%)	129	(94,9%)	7	(5,1%)	134	(100,0%)	0	(0,0%)	134	(100,0%)	0	(0,0%)
	Sim	14	(93,3%)	1	(6,7%)	14	(93,3%)	1	(6,7%)	15	(100,0%)	0	(0,0%)	15	(100,0%)	0	(0,0%)

Teste qui quadrado, \$ Teste exato de Fisher

Tabela 16. Associação das variáveis de exposição ao agrotóxico e patologias da função tireoidiana

	Hipotireoidismo franco				Hipotireoidismo subclínico				Hipertireoidismo franco				Hipertireoidismo subclínico			
	Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor		Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor		Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor		Normal N (%)	Alterado N (%)	p valor	
Contato com Agrotóxico	14 (100,0%)	0 (0,0%)	-		12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,133 \$		14 (100,0%)	0 (0,0%)	-		14 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	149 (95,5%)	7 (4,5%)	-		150 (96,2%)	6 (3,8%)			153 (98,7%)	2 (1,3%)	-		154 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
Tempo de contato	37 (94,9%)	2 (5,1%)	1,000 \$		38 (97,4%)	1 (2,6%)	1,000 \$		38 (97,4%)	1 (2,6%)	-		39 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	62 (92,5%)	5 (7,5%)			64 (95,5%)	3 (4,5%)			66 (100,0%)	0 (0,0%)	-		66 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
Frequência de uso	49 (92,5%)	4 (7,5%)	1,000 \$		51 (96,2%)	2 (3,8%)	1,000 \$		51 (98,1%)	1 (1,9%)	-		52 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	47 (94,0%)	3 (6,0%)			48 (96,0%)	2 (4,0%)			50 (100,0%)	0 (0,0%)	-		50 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
EPI	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-		3 (100,0%)	0 (0,0%)	-		3 (100,0%)	0 (0,0%)	-		3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	82 (93,2%)	6 (6,8%)	-		85 (96,6%)	3 (3,4%)	-		86 (98,9%)	1 (1,1%)	-		87 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
Condição do trabalhador	37 (97,4%)	1 (2,6%)			37 (97,4%)	1 (2,6%)			38 (100,0%)	0 (0,0%)	-		38 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	53 (96,4%)	2 (3,6%)	1,000 \$		53 (96,4%)	2 (3,6%)	1,000 \$		55 (100,0%)	0 (0,0%)	-		55 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
Local de residência	111 (95,7%)	5 (4,3%)			110 (94,8%)	6 (5,2%)			113 (99,1%)	1 (0,9%)	-		114 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
	117 (95,9%)	5 (4,1%)	1,000 \$		114 (93,4%)	8 (6,6%)			120 (100,0%)	0 (0,0%)	-		120 (100,0%)	0 (0,0%)	-	
# Teste qui quadrado, \$ Teste exato de Fisher	47 (95,9%)	2 (4,1%)			49 (100,0%)	0 (0,0%)			48 (98,0%)	1 (2,0%)	-		48 (100,0%)	0 (0,0%)	-	

6 DISCUSSÃO

O uso disseminado de agrotóxicos na agricultura e as complicações decorrentes dessa exposição ocupacional representam um importante problema de saúde pública no meio rural (15,16). Os efeitos da exposição aguda já são bem conhecidos, porém vem ganhando destaque crescente o papel dos agrotóxicos como disruptores endócrinos, particularmente no sistema hormonal tireoidiano (17,18,19,20). Vários municípios brasileiros têm a agricultura como importante atividade econômica e de subsistência de grande parte da sua população, havendo poucos estudos que avaliem a função tireoidiana nesses trabalhadores rurais (115). Assim, a importância deste trabalho advém da escassez de dados, particularmente em Sergipe, sobre a função tireoidiana nesses trabalhadores, já que vários estudos realizados em outros países sugerem uma maior frequência dessas alterações nos trabalhadores rurais expostos aos agrotóxicos (11,39,40,41,42,43,44,45).

Com o objetivo de avaliar os potenciais efeitos dos agrotóxicos sobre a homeostase hormonal tireoidiana dos trabalhadores rurais, foi selecionada uma amostra de citricultores com perfil de risco, visto que, a maioria dos indivíduos estudados relatou uma exposição frequente e prolongada aos agrotóxicos, tanto de forma direta através da manipulação ou da aplicação do pesticida, quanto de forma indireta através do contato com seus resíduos durante a colheita ou através da ingestão de alimentos contaminados. Estudos têm mostrado que a situação de maior vulnerabilidade aos efeitos dos agrotóxicos se dá através da exposição ocupacional, visto que os trabalhadores envolvidos na agricultura apresentam níveis séricos mais elevados dos metabólitos dos pesticidas quando comparados a indivíduos de comunidades não-agrícolas (10,11,12,13,14).

A avaliação das características sócio-demográficas destes indivíduos mostrou que a citricultura é realizada majoritariamente por homens. Encontramos uma frequência maior de alterações tireoidianas nos homens quando comparados às mulheres, o que provavelmente está relacionado ao fato de a citricultura na região avaliada ser uma atividade desempenhada eminentemente pelos homens, estando, portanto, mais susceptíveis às alterações na função tireoidiana relacionadas à exposição aos agrotóxicos (9,11,41,42,164,165,166,167,168,169).

O predomínio maior de alterações hormonais tireoidianas na quarta e quinta décadas de vida na população estudada corrobora com os dados encontrados na literatura (41,164).

Cabe ainda destacar os diversos determinantes socioeconômicos encontrados nesta amostra, sobretudo a baixa escolaridade e a baixa renda familiar. Estes atuam como fatores de vulnerabilidade aos efeitos deletérios dos agrotóxicos, o que não difere da realidade encontrada na maior parte da população rural brasileira (7,165). A baixa escolaridade contribui para a falta de conhecimento sobre os riscos inerentes ao uso dos agrotóxicos e, conseqüentemente, o desrespeito às normas básicas de segurança. Já o baixo poder econômico dificulta a aquisição dos equipamentos de proteção individual. Ambos os fatores conferem maior risco de contaminação a esta população (9), tanto que a maioria dos indivíduos estudados apresentou uma elevada frequência de uso inadequado ou do não uso de equipamentos de proteção individual (6,7,8,9).

Como fator agravante, na região estudada, há predomínio da agricultura familiar, um modelo de produção que se caracteriza pela participação dos próprios membros da família no cultivo agrícola, tornando esses trabalhadores expostos à ação dos agrotóxicos de forma mais precoce, possivelmente ainda no útero materno (35). Associado a esse fator, a maioria desses agricultores residem na área rural ou no local de trabalho, aumentando de forma significativa a exposição e o risco de efeitos deletérios à saúde (66).

É importante ressaltar que foi observada uma elevada frequência de sintomatologia associada à intoxicação por agrotóxicos na população estudada, destacando-se a fraqueza muscular e as alterações visíveis na pele, o que pode corresponder a sinais clínicos indiretos de contaminação subdiagnosticados (132), reforçando a importância de medidas preventivas e educativas nesta população.

Além disso, foi relatado pelos citricultores que apenas 30% deles tinham acesso a atendimento médico. Dessa forma, a maioria destes trabalhadores não tem a possibilidade de rastreio e diagnóstico de complicações relacionadas à exposição aos agrotóxicos. Portanto, torna-se necessário garantir aos trabalhadores rurais um maior acesso aos serviços públicos de saúde.

No presente estudo, encontramos uma elevada frequência de alcoolismo, achado que também foi corroborado por outro estudo realizado em Nova Friburgo, que destacou a elevada prevalência de alcoolismo nos agricultores (9). A ingestão excessiva de bebida alcoólica por esses trabalhadores pode ser um fator de confusão no diagnóstico das alterações relacionadas à exposição aos agrotóxicos visto que também pode conferir sintomas de fraqueza, tremores e alterações na pele, que são tipicamente associados à exposição aos agrotóxicos. Além disso, a forte presença do alcoolismo nessa população reforça a necessidade de um maior cuidado por parte do Sistema Único de Saúde para com estes trabalhadores.

O TSH é o marcador mais sensível para detectar alterações tireoidianas, sendo considerado como teste de triagem para a função tireoidiana (160,170). A frequência de TSH alterado encontrado nesta população (10,5%) foi superior a encontrada por Farokhi e col. (7%) (171). Porém, convém destacar que a comparação entre estes estudos é limitada pelas diferenças populacionais e pelos diferentes ensaios e valores de referência utilizados (162,166,167,168,170,171, 172). De acordo com alguns estudos, a inibição do TSH e da síntese do hormônio liberador da tireotropina (TRH), através de uma alça de retroalimentação negativa pelo aumento do T3 e do T4 livre, pode ser causado pela exposição aos agrotóxicos (123,124,171).

O valor médio do TSH (2,4 μ UI/mL) encontrado nesta população apresentou valores superiores ao encontrado em um estudo populacional norte-americano (170), que avaliou uma amostra de indivíduos sem doença tireoidiana aparente e com médias dos valores normais de TSH situadas entre 1,4 e 1,9 mU/L. Em um estudo brasileiro (172) com 960 adultos saudáveis e sem sinais de alterações tireoidianas, o valor médio obtido para o TSH foi de 1,52 mU/L. A comparação dos nossos resultados com esses estudos sugerem um nível médio de TSH maior nos trabalhadores rurais expostos aos agrotóxicos quando comparados a população geral. Vários estudos têm mostrado uma associação entre a exposição ocupacional aos pesticidas e os níveis de TSH, observando níveis de TSH maiores nos expostos a substâncias agrotóxicas do que nos controles (41, 45, 171).

Um estudo longitudinal em floricultores expostos aos pesticidas organofosforados realizado no México encontrou níveis séricos de TSH significativamente maiores na estação chuvosa, onde existe uma maior exposição aos agrotóxicos, do que na estação seca (11). Esses autores não encontraram diferenças

nos níveis séricos de TSH, entre os períodos sazonais, no grupo de trabalhadores utilizando métodos de produção orgânicos. Além disso, os resultados deste estudo mostraram que 10% dos indivíduos tinham TSH acima dos valores de referência na estação chuvosa enquanto apenas 1% tinham esta alteração durante a estação seca. Esses achados sugerem fortemente que a exposição aos pesticidas organofosforados está associada a alterações dos níveis séricos de TSH (11).

Uma limitação do presente estudo é que não foi feita a repetição da dosagem do TSH, para descartar aumentos transitórios de TSH, variabilidade intraindividual ou erros bioquímicos. Já está bem estabelecido que uma proporção significativa de pacientes com níveis séricos elevados do TSH em uma primeira determinação pode evoluir com normalização do TSH em uma segunda determinação (173). Esse achado é corroborado por um grande estudo populacional israelense (174), onde a taxa de normalização do TSH foi de 62% em cinco anos de seguimento, sendo recomendada a repetição do TSH para confirmar a alteração tireoidiana. Uma outra limitação do presente estudo foi a inexistência de um grupo controle não exposto a agrotóxicos, para comparação com o grupo exposto. No entanto, os níveis médios do TSH assim como o percentual de alterações encontradas nos trabalhadores rurais estudados foram semelhantes ou superiores aos valores encontrados em outros estudos (11,41,45,165).

Destaca-se dentre os achados deste estudo uma frequência elevada de T4 livre baixo que não foi acompanhada de um aumento correspondente do TSH. Esses dados foram semelhantes aos encontrados por outros autores que também observaram um decréscimo no valor médio do T4 livre nos expostos aos agrotóxicos quando comparados ao grupo controle (45). Esse fato pode ser explicado pela ação disruptora endócrina que vários pesticidas apresentam devido à elevada similaridade estrutural à molécula de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Dessa forma, os agrotóxicos podem atuar através de diversos mecanismos no eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano, mimetizando ou aniquilando o efeito dos HTs endógenos (17,18,162).

Ao contrário de Zaidi e col. (41) não encontramos uma frequência significativa de T3 total alterado nos trabalhadores expostos aos agrotóxicos. Farokhi e col. (171) encontraram níveis de T3 significativamente menores no grupo exposto em relação ao grupo controle.

Dados do grande estudo transversal “The National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES) (162) realizado nos Estados Unidos, no período de 1999 a 2002, fortalecem a evidência de que a exposição a certos inseticidas organofosforados ou seus metabólitos podem desregular o eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano, visto que os resultados sugerem uma relação positiva entre o metabólito urinário e os níveis de T4 total, e uma relação negativa do metabólito com o TSH em adolescentes e adultos do gênero masculino. Nosso estudo não avaliou o T4 total, visto que o T4 total sofre influência de diversos fatores que interferem na globulina ligadora da tiroxina. No entanto, observamos menores níveis de T4 livre que pode indiretamente estar relacionado ao aumento no T4 total pela maior ligação a globulina ligadora da tiroxina (11,39,40,41,45).

O potencial dos pesticidas interferirem na resposta imune e funcionar como um gatilho para doenças auto-imunes é de grande relevância clínica. Devido à similaridade estrutural aos hormônios tireoidianos, os agrotóxicos podem mimetizar a ação desses hormônios e até mesmo interferir na ligação aos seus receptores (33,175), potencialmente levando a alterações funcionais e doenças tireoidianas auto-imunes (176,177). Esses achados foram corroborados por Schell e col (30).

Em nossa casuística, foi encontrada uma frequência maior de anticorpo Anti-TPO positivo (14,7%) em relação ao Anti-Tg. Esses dados são semelhantes aos encontrados em um grande estudo populacional americano que detectou Anti-TPO positivo em 12,6% dos indivíduos sem doença tireoidiana aparente (162). Outros estudos relatam uma frequência semelhante na positividade dos anticorpos tireoidianos comparado ao nosso trabalho (178,179,180). A presença do Anti-TPO também foi fortemente associada com o hipotireoidismo (25). Os auto-anticorpos tireoidianos funcionam como ferramentas úteis para detecção de disfunções tireoidianas futuras já que são indicadores de lesão ou inflamação tireoidiana, sobretudo em pacientes expostos a EDCs.

Estudo de revisão (162) encontrou apenas um trabalho que avaliou a exposição ocupacional aos agrotóxicos e a presença de autoimunidade tireoidiana. Simescu e col. (2014) encontraram um percentual maior de títulos elevados de Anti-TPO (20,73%) nos trabalhadores de estufa expostos aos agrotóxicos (45). Esse resultado é mais expressivo quando comparado aos nossos achados (14,7%), e pode ser explicado pela predominância do gênero feminino naquela amostra, que apresenta

uma maior prevalência de autoimunidade tireoidiana (45). De modo semelhante a outros autores (181,182), a frequência de alterações tireoidianas autoimunes no nosso estudo foi maior com a idade.

A frequência de hipotireoidismo franco e de HSC na nossa casuística foi de 4,2% e 4,7%, respectivamente. O hipertireoidismo franco e subclínico apresentaram frequências semelhantes de 0,5%. Dados da literatura mostram uma prevalência de hipotireoidismo em torno de 1,5%, já o hipotireoidismo subclínico é quase dez vezes mais frequente (162,166,168,178). Estima-se que a prevalência de HSC na população geral seja em torno de 4 a 10%, podendo variar de acordo com o estudo analisado, a depender da idade, do gênero, da raça e da iodossuficiência da população estudada, bem como do nível de corte do TSH empregado para definir o HSC. De forma geral, a prevalência de HSC é maior no gênero feminino, em idosos e inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta (168,169,171,172, 178). Diferentemente dos achados do estudo acima, encontramos uma frequência maior de hipotireoidismo franco e menor de HSC, que pode ser justificada pelas características de nossa amostra, composta predominantemente por homens e com a maior parcela dos indivíduos abaixo dos 60 anos.

Em estudo realizado na região metropolitana de São Paulo, a prevalência de hipotireoidismo encontrada em 1.085 indivíduos foi de 8% (183), enquanto em outro estudo na população nipo-brasileira de Bauru foi de 11,1% no sexo feminino e 8,7% no masculino (184). Em uma população idosa da cidade de São Paulo, a prevalência de HSC foi de 6,5 e 6,1% para os sexos feminino e masculino, respectivamente (185). A incidência de hipertireoidismo é maior em mulheres (2%) que nos homens (0,02%) (186,187). Comparando os achados desses estudos com os nossos, parece não haver uma maior frequência de doenças tireoidianas nos trabalhadores rurais estudados em relação à prevalência dessas doenças na população metropolitana.

Estudo em população trabalhadora rural encontrou uma prevalência de 12,4% de hipotireoidismo (45), maior do que a frequência de hipotireoidismo clínico encontrada no nosso estudo. No entanto, diferente do nosso trabalho, aqueles autores não analisaram separadamente os casos de hipotireoidismo clínico e subclínico, e, além disso, estudaram uma amostra composta predominantemente por mulheres. Em relação ao hipertireoidismo, a frequência encontrada nos outros estudos foi semelhante à encontrada na nossa população.

Assim, o nosso estudo não encontrou uma frequência maior de alterações hormonais tireoidianas e a exposição ocupacional aos agrotóxicos em citricultores quando comparadas àquelas encontradas na população geral. Apesar da escassez de estudos que avaliaram a prevalência das doenças tireoidianas na população exposta ocupacionalmente aos agrotóxicos, essa é uma área fascinante e de pesquisa crescente, sendo importante o entendimento das possíveis alterações endócrinas que a exposição aos agrotóxicos pode causar na saúde dos trabalhadores rurais, para melhor atuação em medidas educativas para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças nesta população.

7 CONCLUSÃO

Os homens foram os maiores envolvidos na citricultura de Boquim, estando a grande maioria dos trabalhadores rurais entre a quarta e quinta décadas de vida, com baixa escolaridade e renda familiar e a maioria não usava equipamentos de proteção individual para o manuseio dos agrotóxicos.

A população estudada apresentou alta frequência de sintomatologia associada à intoxicação por organofosforados, mas não encontramos associação destes sintomas com alterações na função tireoidiana.

O valor médio do TSH nesta população foi superior aos valores encontrados em grandes estudos populacionais e o T4 livre reduzido teve uma frequência elevada.

A positividade do anticorpo anti-tireoperoxidase aumentou com a idade e a sua presença teve associação significativa com os níveis de TSH alterado e o diagnóstico de Hipotireoidismo Franco, mas a frequência de doenças tireoidianas nesses trabalhadores não foi maior do que a encontrada na população geral.

As variáveis de exposição aos pesticidas organofosforados não demonstraram associação estatisticamente significativa com as alterações dos hormônios tireoidianos e com os diagnósticos de hipo e hipertireoidismo nas suas variantes franco e subclínico.

REFERÊNCIAS

1. IBAMA. Relatórios de Comercialização de Agrotóxicos - Boletim Anual de Produção, Importação, Exportação e Vendas de Agrotóxicos no Brasil. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/areas-tematicas-qa/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos/pagina-3> . Acesso em 07 de maio, 2016.
2. Ministério do desenvolvimento indústria e comercio exterior. Disponível em <http://www.desenvolvimento.gov.br> . Acesso em 07 de maio, 2016.
3. Citrus World Markets and Trade Relatório de 20 de janeiro de 2016 da United States Department of Agriculture.
4. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística da Produção Agrícola. Setembro de 2011. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Producao_Agricola/Fasciculo_Indicadores_IBGE/2011/estProdAgr_201109.pdf . Acesso em 06 de agosto, 2016.
5. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 7ª edição. Kansas City: McGraw-Hill; 2008.
6. Pimentel D, 1996. Green revolution agriculture and chemical hazards. The Science of the Total Environment, 188(1):S86-S98.
7. Peres F, 1999. É veneno ou é remédio? Os desafios da comunicação rural sobre agrotóxicos. Dissertação de mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
8. Oliveira-Silva JJ, Meyer A, Moreira, JC, 2000. Cholinesterase activities determination in frozen blood samples: an improvement to the occupational monitoring in developing countries. Human and Environmental Toxicology 19:173-177.
9. Moreira, JC. Jacob, SC, et al, 2002. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. Ciência & Saúde Coletiva, 7(2):299-311.
10. BRASIL, 1997. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Manual de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde. Brasília.

11. Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, et al., 2010. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 243, 19–26.
12. Cocker, J., Manson, H.J., Garfitt, S.J., et al., 2002. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicol. Lett.* 134, 97–103.
13. Bouvier, G., Seta, N., Vigouroux-Villard, A., et al., 2005. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J. Toxicol. Env. Heal. B.* 8, 485–512.
14. Bradman, A., Whitaker, D., Quirós, L., et al., 2007. Pesticides and their metabolites in the homes and urine of farmworker children living in the Salinas Valley. *CA. J. Expo. Sci. Env. Epid.* 17, 331–349.
15. Stopelli, I., M .A., 2005. Agricultura, ambiente saúde e uma abordagem sobre o risco de contato com os agrotóxicos a partir de um registro hospitalar de referência regional. (Tese Doutorado em Ciências da Engenharia Ambiental), Escola de Engenharia de São Carlos.
16. Domingues, M. R. et al, dez. 2004. Agrotóxicos: Risco à Saúde do Trabalhador Rural. *Revista Semina: Ciências Biológicas e da Saúde.* Londrina, v. 25, p. 45-54.
17. Stockholm Convention, 2005. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs). Disponível em <http://www.pops.int/> . Acesso em 05/maio/2016.
18. Oliveira DP, Moraes NV, Grando MD, Valerio DAR, 2008. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoidianos. *Revista Brasileira de Toxicologia* 21, n 1.
19. Colborn T, Clement C, 1992. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife human connection. *Advances in modern environmental toxicology*, Vol. XXI. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing Co.
20. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. *Our stolen future*. New York: Dutton, 1996.
21. Brucker-Davis, F., 1998. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 8, 827–856.
22. Crofton, K.M., 2008. Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *Int. J. Androl.* 31, 209–223.

23. Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T., Gore, A.C., 2009. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 30, 293–342.
24. Howdeshell, K.L., 2002. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ. Health Perspect.* 110 (suppl 3), 337–348.
25. Langer, P., 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. *Front. Neuroendocrinol.* 31, 497–518.
26. Domínguez, A.G., Silva, S.L., González, F.C., et al., 2011. Tendencias en patología tiroidea nun centro de referência: prevalencia estable del carcinoma papilar e incremento de hiperplasia nodular en tiroidectomías. *Rev. Invest. Clin.* 63, 148–154.
27. World Health Organization (WHO), 2012. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals–2012. Disponível em: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> . Acesso em 14 de abril de 2016.
28. Yoon, K., Kwack, S.J., Kim, H.S., Lee, B.M., 2014. Estrogenic endocrine-disrupting chemicals: molecular mechanisms of actions on putative human diseases. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 17, 127–174.
29. La Vecchia, C., Malvezzi, M., Bosetti, C., et al., 2015. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int. J. Cancer* 136, 2187–2195.
30. Schell, LM, Gallo, MV, et al., 2009. Persistent organic pollutants and anti-thyroid peroxidase levels in Akwesasne Mohawk youth. *Environmental Health Perspectives* 116, 86-92.
31. Freire, C., et al, 2013. Long-term to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ. Res.*
32. Cho, JS., Shin, SH., et al, 2011. Is it possible to predict hypothyroidism after thyroid lobectomy through thyrotropin, thyroglobulin, anti-thyroglobulin, and anti-microsomal antibody? *Journal of Korean Surgical Society* 81, 380-386.
33. Langer, P., Kocan, A., Tajtakova, M., et al., 2007. Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary–thyroid interrelations. *Chemosphere* 70 (1), 110–118.

34. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, et al, 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33: 378 – 455.
35. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al, 2015. Executive summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;
36. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, et al.,2007. Flamer retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newbornboys. *Environ Health Perspect* 115: 1519–1526.
37. Darnerud PO, Lignell S, Glynn A, et al., 2010. POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother–child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int* 36:180–187.
38. Ulutaş OK, Çok I, Darendeliler F, et al. Blood concentrations and risk assessment of persistent organochlorine compounds in newborn boys in Turkey. A pilot study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015 Dec;22(24):19896-904.
39. Smith, D.M., 1984. Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 362–366.
40. Steenland, K., Cedillo, L., Tucker, J., Hines, C., Sorensen, K., Deddens, J., Cruz, V., 1997. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ. Health Perspect.* 105, 1126–1130.
41. Zaidi, S.S., Bhatnagar, V.K., Gandhi, S.J., et al, 2000. Assessment of thyroid function in pesticide formulators. *Hum. Exp. Toxicol.* 19, 497–501.
42. Garry, V.F., Holland, S.E., Erickson, L.L., Burroughs, B.L., 2003. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J. Toxicol. Environ. Health A* 66, 965–986.
43. Panganiban, L., Cortes-Maramba, N., Dioquino, C., Suplido, M.L., Ho, H., Francisco-Rivera, A., Manglicmot-Yabes, A., 2004. Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ. Health Perspect.* 112, 42–45.
44. Toft, G., Flyvbjerg, A., Bonde, J.P., 2006. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Health (N. Y.)* 5, 32.

45. Simescu, M., Podia Igna, C., Nicolaescu, E., et al, 2014. Multiple pesticide exposure of greenhouse workers and thyroid parameters. *Int. J. Sus. Dev. Plann.* 9, 15–28.
46. Fundacentro, 1998. Prevenção de acidentes no trabalho com agrotóxicos: segurança e saúde no trabalho, n. 3. São Paulo: Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho, Ministério do Trabalho.
47. Braibante MEF; Zappe JA, fev.2012. A Química dos Agrotóxicos. *Química e Sociedade: Química Nova na Escola*, Santa Maria, v. 34, n.1, p.10-15.
48. Silva, JM, Novato-Silva, E, Faria, HP et al, 2005. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural.
49. Guilherme, L R G et al, 2000. Contaminação de microbicida hidrográfica pelo uso de pesticidas.
50. Maraschin, L., 2003. Avaliação do grau de contaminação por pesticidas nas águas dos principais rios formadores do Pantanal Mato-Grossense. 2003. 88f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, Departamento de Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá.
51. Wagley, C., 1953. Amazon Town: a study of man in the tropics. Nova Iorque: The MacMillan Company.
52. Borsoi, A; Santos, PRR, 2014. Agrotóxicos: histórico, atualidades e meio ambiente.
53. Burlington H, Lindeman VF, 1950. Effect of DDT on testes and secondary sex characters of white leghorn cockerels. *Proc Soc Exp Biol Med*; 74:48-51.
54. Carson R, 1962. Silent Spring. New York: Houghton Mifflin Company; 368p
55. Baird C, 2002. Química ambiental. 2.ed., Porto Alegre: Bookman; 622p.
56. Fox GA, 2001. Wildlife as sentinels of human health effects in the Great Lakes - St. Lawrence basin. *Environ Health Perspect*; 109:853-861.
57. Gutberlet J, 1996. Cubatão: desenvolvimento, exclusão social e degradação ambiental. São Paulo: Edusp-Fapesp, 244p.

58. Gehlen I 2004. Políticas públicas e desenvolvimento social rural. São Paulo em Perspectiva 18(2): 95-103; Garcia 1996; Meirelles 1996.
59. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos, 2002. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L7802.htm . Acesso em 15 maio de 2016.
60. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos, 2002. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm . Acesso em 15 maio de 2016.
61. Braga, IFA., 2012. Alterações tireoidianas em pacientes expostos a organoclorados. 2012. 120f. Dissertação (Mestrado) - Curso de saúde coletiva, centro de ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
62. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 1985. Portaria Nº 329, de 02 de setembro de 1985. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/mapa_gm/1985/prt0329_02_09_1985.html . Acesso em 15 de maio de 2016.
63. Costa, L.G., 2006. Current issues in organophosphate toxicology. Clinica Chimica Acta, 366 (2006) 1 – 13.
64. Sanches, S.M. et al, 2003. Pesticidas e seus respectivos riscos associados à contaminação da água. Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente, Curitiba, v. 13, p.53-58, jan./dez..
65. Santos, V. M. R. , 2007. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. Química Nova, Vol. 30, No. 1, 159-170.
66. Araújo, A. J., et al, 2007. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais. Nova Friburgo, RJ. Ciência e Saúde Coletiva, 12(1):115-130.
67. Casals-Casas, C. Desvergne, B. 2011. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu. Rev. Physiol. 73:135–62.

68. International Labor Organization (ILO), 2005. World day for safety and health at work: a background paper. In: Foccus Programme on Safework. International Labour Office, The World Health Organization, Geneva:. Disponível em: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/inf/pr/2005/21.htm> . Acesso em 5 de maio de 2016.
69. Carneiro, F F; Pignati, W; Rigotto, et al. 2012. Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. ABRASCO, Rio de Janeiro, 1ª Parte. 98p.
70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Universidade Federal do Paraná (UFPR). Seminário de mercado de agrotóxico e regulação. Brasília: ANVISA. Acesso em: 11 de abril de 2016.
71. (SERGIPE, 2014) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos – Vigipeq. Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental- CGVAM. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – SVS/MS. ERVILHA, I C. Relatório: Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos no Estado de Sergipe.
72. IBGE, 2016. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola. Rio de Janeiro v.29 n.3 p.53-54 abril 2016. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/prevsaf/> . Acesso em 17 de abril de 2016.
73. França, CG; Del Grossi, ME, Marques, VPMA. 2009. O censo agropecuário 2006 e a agricultura familiar no Brasil. Brasília: MDA.
74. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox). Dados de intoxicação – Dados regionais. Disponível em: <http://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-regionais> . Acesso em 15 de maio de 2016.
75. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Disponível em: <http://sinan.saude.gov.br/sinan> . Acesso em 14 de maio de 2016.
76. RIGOTTO, R. 2011. Agrotóxicos, trabalho e saúde: vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE. Fortaleza: Edições UFC
77. Nunes MV, Tajara EH; 1998. Efeitos tardios dos praguicidas organoclorados no homem. Rev Saúde Pública; 32 (4): 372-383.

78. Alonzo, H.G.A; 1995. Intoxicações agudas por Agrotóxicos nos centros de toxicologia de seis hospitais universitários do Brasil em 1994. [Dissertação de Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas.
79. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis; 2010. Produtos agrotóxicos e afins comercializados em 2009 no Brasil: uma abordagem ambiental/ Rafaela Maciel Rebelo... [et al].- Brasília: Ibama.
80. Oliveira-Silva JJ, Alves SR, et al; 2001. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 35(2):130-135.
81. BRASIL. Ministério da Agricultura. Mercado de defensivos: câmara temática de insumos agropecuários. Brasília, jan./mar. 2013. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/camaras_tematicas/Insumos_agropecuarios/67RO/App_Defensivos_Insumos.pdf . Acesso em: 02 maio 2016.
82. Instituto De Economia Agrícola - IEA. Defensivos agrícolas, São Paulo: IEA, 2013. Disponível em: <http://ciagri.iea.sp.gov.br/nia1/defensivos.aspx> . Acesso em: 07 maio 2016.
83. Larini L; 1999. Toxicologia dos Praguicidas. São Paulo: Editora Manole. p: 30-47. 230 p.
84. Flores AV, Ribeiro JN, Neves AA, Queiroz ELR; 2004. Organoclorados: um problema de saúde pública. *Ambiente & Sociedade*; 7(2): 111-124
85. ATSDR Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. ToxFAQs DDT, DDE and DDD. Atlanta: CDC/ATSDR; 2002. Acessado em maio de 2016. Disponível em <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts35.pdf> . Acesso em 22 de maio de 2016.
86. Hayes WJJr., Laws ERJr; 1991. Handbook of pesticide Toxicogy. Classes of Pesticides vol.2 e 3. Academic Press.
87. JESUS, M.G.S. DDT. In: FERNICOLA, N.A.G.G.; OLIVEIRA, S.S. (coords); 2002. Poluentes Orgânicos Persistentes – POPs. Bahia: CRA.
88. OGA, S.; CAMARGO, M.M.A.; BATISTUZZIO, J.A.O. (eds); 2014. Fundamentos de Toxicologia. 4ªed. São Paulo: Atheneu editora. 685p.
89. JAGA, K; 2000. What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body? *Med Hypotheses*, 54(1): 18-25, jan.

90. Souza JAP; 2003. O gerenciamento de riscos na Cidade dos Meninos - Um sítio contaminado por pesticidas organoclorados, no Estado do Rio de Janeiro. [Dissertação] Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. 127p.
91. Rubí, J. C. M.; Rodríguez, F. Y.; Bretones, F. L.; et al; 1998. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Disponível em: <http://www.univet.edu/tratado/> Acesso em: 15 jan 2016.
92. World Health Organization; 1986. Control Pesticides Regulations.
93. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013. Programa de análise de resíduos de agrotóxicos em alimentos (PARA). Relatório de atividades de 2011 e 2012. Brasília: Agência Nacional de Vigilância.
94. Centro de Controle de Intoxicações Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense; 2000. Coord. Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas. Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretróides. Centro de Controle de Intoxicações de Niterói – RJ. <http://www.uff.br/ccin/> . Acesso em 09/03/2016.
95. Silva, H.J.; Samarawickrema N.A.; Wickremasinghe, A.R.; 2006. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure? The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 100, 803—806.
96. Penildon, S.; 2010. Farmacologia, 6a Edição, Ed. Guanabara Koogan.
97. Siqueira, D. F., 2013. et al. Análise da exposição de trabalhadores rurais a agrotóxicos. Revista Brasileira de Promoção da Saúde, Fortaleza, 26(2): 182-191, abr./jun.
98. R. Kamanyire, R.; Karalliedde L., 2004. Organophosphate toxicity and occupational exposure. Occupational Medicine 54:69–75.
99. Tafuri J., Roberts J.; 1987. Organophosphate poisoning. Ann Emerg Med, February;16:193-202.
100. Agência nacional de vigilância sanitária; 2006. Sistema de informações sobre agrotóxicos. Disponível em: <http://www.portal.anvisa.gov.br> . Acesso em: 15 de marco de 2016.

101. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos a Agrotóxicos. Brasília, 2006. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_atencao_saude_trab_exp_a_grotoxicos.pdf.
102. Javaroni, R.C.A; Talamon, J; Landgraf, M.D. et al; 1991. Estudo da degradação de lindano em solução aquosa através da radiação gama. Química Nova, v.14, p.237-239.
103. Dominguez LAE; 2001. Determinação de Focos Secundários de Contaminação por Hexaclorociclohexano no Solo da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias. [Dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ. 105p.
104. Turnbull A; 1996. Chlorinated pesticides. Iss Environ Sci Technol, 6: 113-135.
105. Barr DB; 2008. Biomonitoring of exposure to pesticides. J. Chem. Health Safety; 15 (6): 20-29.
106. AMR MM; 1999. Pesticide monitoring and its health problems in Egypt, a Third World country. Toxicol Letters; 107: 1-13.
107. Mello JL; 1999. Avaliação da Contaminação por HCH e DDT dos Leites de Vaca e Humano Provenientes da Cidade do Meninos, Duque de Caxias – RJ. [Dissertação] Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. 129p.
108. Ludwicki JK, Góralczyk K; 1994. Organoclorine pesticides and PCBs in human adipose tissues in Poland. Bull Environ Contam Toxicol; 52: 400-403.
109. Cavero, E.S.; 1976. Manual de inseticidas e acaricidas: aspectos toxicológicos. Pelotas: Editora Aimara.
110. Silva, J. M. et al; 2005. Agrotóxicos e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. Ciência e Saúde Coletiva, 10(4): 891-903.
111. Thundiyil J.G; Stober J.; Besbelli N.; Pronczuk J.; 2008. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. Bull World Health Organ; 86(3): 205-9.
112. Berny, P.; 2007. Pesticides and intoxication of wild animals. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30(2):93-100.

113. IBGE; 2016. Ministério do desenvolvimento indústria 2016, RECITROS 2014, EMDAGRO.
114. RECITROS. Rede Sergipana de pesquisa em Citricultura. III Seminário da Citricultura Sergipana, Boquim-SE, em 2014. Anais do evento. (CD). 2014.)
115. EMDAGRO. Empresa de Desenvolvimento Agropecuário de Sergipe. <http://www.emdagro.se.gov.br/> . Acesso em 05 de maio de 2016.
116. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola – LSPA-2011 a 2014. Elaboração e cálculos: ASPLAN/EMDAGRO.
117. IBGE. Produção Agrícola Municipal. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/pesquisa> . Acesso em: 05 de maio de 2016.
118. MDIC. Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior. Disponível em: <http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br> . Acesso em 22 de maio, 2016.
119. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, et al; 1996. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA- sponsored workshop. *Environ Health Perspect*; 104:715-740.
120. Casals-Casas, C. Desvergne, B. Endocrino disruptor: from endocrino to metabólica disruption.
121. Akhtar, N., Kayani, S.A., Ahmad, M.M., Shahab, M., 1996. Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *J. Appl. Toxicol.* 16, 397–400.
122. Mayne, G.J., Bishop, C.A., Martin, P.A., Boermans, H.J., Hunter, B., 2005. Thyroid function in nestling tree swallows and eastern bluebirds exposed to non-persistent pesticides and p,p'-DDE in apple orchards of southern Ontario, Canada. *Ecotoxicology* 14, 381–396.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, et al. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology*. 2006;220(2-3):189-202.
124. Liu P, Song X, Yuan W, et al. Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Arch Toxicol*. 2006;80(7):449-57.

125. Bjørling-Poulsen, M., Andersen, H.R., Grandjean, P., 2008. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ. Health* 7, 50.
126. Elango A, Shepherd B, Chen TT; 2006. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. *Gen Comp Endocrinol*; 145:116-127.
127. Lee DH et al; 2006. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistente organic pollutants and diabetes. *Diabetes care*, 29: 1638-1644.
128. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Main, K.M., 2012. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol.* 355, 240–248.
129. Bolearei, K., Franklyn, J.A., 2005. Thyroid hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 187, 1–15.
130. Buser, M.C., Pohl, H.R., 2015. Windows of sensitivity to toxic chemicals in the development of cleft palates: j. *Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 18, 242–257
131. Makri, A., Goveia, M., Balbus, J., Parkin, R., 2004. Children's susceptibility to chemicals: a review by developmental stage. *J. Toxicol. Environ. Health B* 7, 417–435
132. Weselak, M., Arbuckle, T.E., Foster, W., 2007. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J. Toxicol. Environ.*
133. Domínguez, A.G., Silva, S.L., González, F.C., López, E.M., González, D.A., Cortés, I.J., Treviño, O.G., 2011. Tendencias em patologia tiroideae nun centro de referencia: prevalencia estable del carcinoma papilar e incremento de hiperplasia nodular en tiroidectomías. *Rev. Invest. Clin.* 63, 148–154
134. Leese, G.P., Flynn, R.V., Jung, R.T., Macdonald, T.M., Murphy, M.J., Morris, A.D., 2008. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in tayside: scotland: the thyroid epidemiology audit and research study (TEARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 68, 311–316.
135. McLeod, D.S., Cooper, D.S., 2012. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 42, 252–265.
136. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., Vigneri, R., 2013. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J. Cancer Epidemiol.* 2013, 1–10.

137. PAN, 2009. A Catalogue of Lists of Pesticides Identifying Those Associated with Particularly Harmful Health or Environmental Impacts, 3th ed. Pesticide Action Network UK, London [http://www.pan-uk.org/archive/PDFs/List%20of%20Lists 2009.pdf](http://www.pan-uk.org/archive/PDFs/List%20of%20Lists%202009.pdf) . Acesso em 10 de maio de 2016.
138. Bishop, C.A., Van Der Kraak, G.J., Ng, P., Smits, J.E., Hontela, A., 1998. Health of tree swallows (*Tachycineta bicolor*) nesting in pesticide-sprayed apple orchards in Ontario, Canada. II. Sex and thyroid hormone concentrations and testes development. *J. Toxicol. Environ. Health A* 55, 561–581.
139. Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N.E., Main, K.M., 2006. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 599–611.
140. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid iso avones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:1087-1096.
141. Song M, Kim YJ, Park YK, Ryu JC. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals. *J Environ Monit.* 2012;14:2121–2126.
142. Montaña M, Cocco E, Guignard C, et al. New approaches to assess the transthyretin binding capacity of bioactivated thyroid hormone disruptors. *Toxicol Sci.* 2012;130:94 –105.
143. Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AG, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, Visser TJ. Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Health* 1998; 14:59-84.
144. Darnerud PO, Eriksen GS, Jóhannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect* 2001; 109:49-68.
145. Zhou T, Ross DG, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci* 2001; 61:76-82.
146. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5185-5190.

147. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposure of bisphenol A. *Chemosphere* 1998; 36:2149- 2173.
148. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/Neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005; 146:607- 612.
149. Bloom, M.S., Weiner, J.M., Vena, J.E., Beehler, G.P., 2003. Exploring associations between serum levels of select organochlorines and thyroxine in a sample of New York state sportsmen: the New York State Angler Cohort Study. *Environ. Res.* 93, 52–66.
150. Hagmar, L., 2003. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 13, 1021–1028.
151. Pelletier, C., Doucet, E., Imbeault, P., Tremblay, A., 2002. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T(3) concentration, and resting metabolic rate. *Toxicol. Sci.* 67, 46–51.
152. Takser, L., Mergler, D., Baldwin, M., Smargiassi, A., Lafond, J., 2005. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organo- chlorine compounds and mercury. *Environ. Health Perspect.* 113, 1039–1045.
153. Maervoet, J., Vermeir, G., Covaci, A., Van Larebeke, N., Koppen, G., Schoeters, G., Nelen, V., Baeyens, W., Schepens, P., Viaene, M.K., 2007. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ. Health Perspect.* 115, 1780–1786.
154. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, et al. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro Brazil *Environmental research* 117 (2012) 68-74.
155. Wikipedia. Boquim. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Boquim> . Acesso em 15 de maio de 2016.
156. IBGE. Mapas. Disponível em: <http://mapas.ibge.gov.br/> . Acesso em 10 de maio de 2016.

157. Sgarbi, JA, Teixeira. PFS, Maciel. LMZ, et al. 2013. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57/3.
158. Brenta, G. 2013. Vaisman, M. Sgarbi, JA, et al. 2013. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57/4.
159. Maia, AL. Scheffel, RS. Meyer, ELS, et al. 2013. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57/3.
160. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126.
161. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228-38.
162. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
163. Murray B, Wahlström B, Pronczuk J. Childhood Pesticide Poisoning – information for advocacy and action. Food and Agriculture Organization (FAO), United Nations Environment Programme (UNEP), World Health Organization (WHO); 2004.
164. Campos É, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: A systematic review of epidemiological evidence. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2016).
165. Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., Gamboa, R., Bassol, S., Cebrian, M.E., 2010a. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 243, 19–26.
166. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-93.

167. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1368-80.
168. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-34.
169. Consenso Brasileiro Hipotireoidismo 2013 57/4, 271.
170. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21:5-11.
171. Farokhi F, Taravati A. Pesticide exposure and thyroid function in adult male sprayers. 3. 2014; 3 (4) :0-0.
172. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. TSH reference values for adult Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:603-6.
173. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4124-7.
174. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:771-6.
175. Zoeller, R.T., 2007. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid* 17, 811–817.
176. Barsano, C.P., 1981. Environmental factors altering thyroid function and their assessment. *Environ. Health Perspect*. 38, 71–82.
177. Murai, K., Okamura, K., Tsuji, H., Kajiwara, E., Watanabe, H., Akagi, K., Fujishima, M., 1987. Thyroid function in “Yusho” patients exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ. Res*. 44, 179–187.
178. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women.
179. Hutfless S, Matos P, Talor MV, et al. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1466-71.

180. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:97-104.
181. Antonelli, A., Fazzi, P., Fallahi, P., Ferrari, S.M., Ferrannini, E., 2006. Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. *Chest* 130, 526–532.
182. Lee, D.H., Steffes, M., Jacobs, D.R., 2007. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ. Health Perspect.* 115, 883–888.
183. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio IG, Galvão AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:293-9.
184. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:569-77
185. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011;27:155-61.
186. Molina, P;, 2014. *Fisiologia Endócrina (Lange)*. Editora McGraw-Hill. *Fisiologia Endócrina*. 4. ed. Porto Alegre: AMGH.
187. Maia, AL. Scheffel, RS. Meyer, ELS. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57/3.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE LAGARTO
NÚCLEO DE PESQUISA E ATENÇÃO À SAÚDE DO TRABALHADOR (NUPAST)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - Título: Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe. CAAE: 12988313.6.0000.5546

Endereço:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - CAMPUS LAGARTO - NUPAST
Avenida Francisco Garcez, 63 (Centro) 49400-000 - Lagarto, Sergipe SE, F. +55 (79) 2106-6537

Eu, _____,
natural de _____,
RG: _____, CPF: _____,
estado civil _____, morador à rua _____,

entendo que estou sendo convidado(a) para participar do projeto de pesquisa intitulado, Avaliação da função tireoidiana nos trabalhadores das lavouras de laranja no Município de Boquim do Estado de Sergipe.

As informações existentes neste documento são para que eu entenda perfeitamente os objetivos da pesquisa e para saber que a minha participação é espontânea. Eu entendo que a recusa, por minha parte, em continuar a participar desta pesquisa em qualquer momento ocorrerá sem penalidades para a minha pessoa. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida, eu entendo que deverei fazer perguntas aos pesquisadores para que eu possa entender perfeitamente do que se trata.

Eu entendo que este projeto está sendo desenvolvido por profissionais e pesquisadores empenhados em um melhor entendimento das condições de trabalho dos citricultores e condições que envolvem a intoxicação por uso de agrotóxicos, e que os resultados serão publicados e divulgados preservando a identificação dos participantes. Autorizo aos responsáveis do estudo a utilizar os meus registros de histórico médico atual e pregresso, resultados de exames laboratoriais feitos nesta pesquisa, a qualquer tempo durante a pesquisa, sabendo que estes serão divulgados somente preservando minha identificação, da mesma forma os casos positivos de intoxicação serão encaminhados ao CIATOX (Centro de Informação e Investigação Toxicológica) do Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE), localizado à Avenida Tancredo Neves, s/n, bairro Capucho, CEP: 49080-470, Aracaju/SE, e respeitando-se a demanda do serviço, receberão atendimento prioritário.

Eu entendo que serei submetido a coletas de amostras de sangue, para exames bioquímicos para avaliação de marcadores de função tireoidiana, assim como outros marcadores como: de lesão hepática (fosfatase alcalina (FA), aspartato transferase (AST), alanina transferase (ALT), e gama glutamil transferase (γ-GT); marcadores

bioquímicos de função pancreática (glicemia, amilase pancreática e lipase) e hemograma completo. Também será realizada extração de material genético (DNA) de minhas células e analisados marcadores genéticos para intoxicação por organofosforados (rs1799807, rs121918556 e rs1803274). Eu entendo que a coleta da amostra se fará no dia em que eu assinar este termo e que não terei custos financeiros referentes a esta pesquisa. Entendo que os objetivos desta pesquisa são: avaliar indicadores de saúde (Bioquímicos) e marcadores de risco (Genéticos, Ambientais e Comportamentais) à exposição aos agrotóxicos no trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do estado, que reúne os municípios de Lagarto, Boquim, Salgado, Tomar do Gerú, Umbaúba, Itabaianinha, Arauá e Cristinópolis – SE.

Li e compreendi todas as informações que foram passadas a mim sobre a minha participação neste projeto de pesquisa. Também a mim foi dada a oportunidade de discutir e fazer perguntas. Todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Concorro voluntariamente com a minha participação neste estudo. Receberei uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado. Minha concordância em participar deste estudo não retira nenhum dos meus direitos legais, no caso de negligência ou má prática de qualquer pessoa ou instituição que esteja envolvida neste estudo. Poderei também a qualquer momento durante a pesquisa pedir minha retirada do trabalho sem nenhuma penalidade. O contato para sanar dúvidas poderá ser feito pelo e-mail: nupast1@icloud.com.

Após a autorização para a realização desta pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o pesquisador abaixo nominado vem, por meio deste termo, assumir o compromisso de que a identidade das pessoas envolvidas entrevistadas seja mantida em absoluto sigilo e anonimato. Além disso, vem garantir que todas as informações e amostras biológicas coletadas serão utilizadas estritamente para a realização do projeto de pesquisa e elaboração de publicações e artigos científicos, e demais materiais relativos a este projeto, mantendo-se confidenciais, e ainda as amostras biológicas serão armazenadas em freezer -80°C com chave, no laboratório do NUPAST da UFS, durante o período de realização da pesquisa, sendo descartado após o término da mesma.

Data: ____/____/____

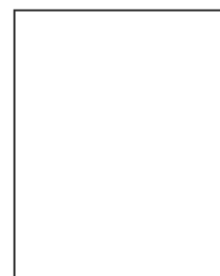
Assinatura: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

Pesquisadora -

Profa. Dra. Claudia Cristina Kaiser – *Pesquisadora responsável*



impressão digital

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO GERAL CITRUS

Análise de indicadores de saúde e marcadores de risco à exposição a agrotóxicos nos trabalhadores das lavouras da laranja nas regiões de maior produção do Estado de Sergipe.

Instituições parceiras: MPT-SE / Fundacentro / UFS / IFS / EMDAGRO / CEREST / SMS / FETASE

QUESTIONÁRIO GERAL CITRUS- BOQUIM

IDENTIFICAÇÃO

1. **Número do voluntário (conforme o crachá):** _____
2. **Data de nascimento:** ____ / ____ / ____
3. **Gênero** () M () F
4. **Endereço (localização):** _____
5. **Grau de instrução:**
() Até fundamental I incompleto () Até Fundamental II Incompleto () Até Médio Incompleto
() Até Superior Incompleto () Até Superior Completo
6. **Estado Civil**
() Casado/união estável () Solteiro () Viúvo/Separado/Divorciado
7. **Condição/Relação do Entrevistado**
() Proprietário/Produtor () Cônjuge () Filho/Filha () Genro/Nora () Cunhado/Cunhada
() Irmão/Irmã () Trabalhador
8. **Local de residência**
() Estabelecimento () Comunidade Rural () Município
() Outro Município. Qual? _____
9. **Perfil socioeconômico – formulário ABEP-CCEB 2013**

ITENS	QUANTIDADE					
Televisão em cores	0	1	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4	5
Banheiro	0	1	2	3	4	5
Automóvel	0	1	2	3	4	5
Empregada mensalista	0	1	2	3	4	5
Aspirador de pó	0	1	2	3	4	5
Máquina de lavar	0	1	2	3	4	5
Videocassete e/ou DVD	0	1	2	3	4	5
Geladeira	0	1	2	3	4	5
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4	5

10. **Grau de instrução do chefe da família**
() Até 3ª série do fund. () 4ª série do fundamental (primário completo) () Fund. Completo (antigo ginásio) () Médio completo (antigo colegial) () Superior completo () Superior incompleto

DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

11. **Auto relato de etnia:**
() Pardo () Negro () Branco () Índio () Amarelo
12. **Está em tratamento médico?** () SIM () NÃO
13. **Fez algum tipo de cirurgia?** () SIM () NÃO
14. **Você tem ou já teve alguma destas doenças?**
() Diabetes () Hepatite () HIV () Sífilis () Tuberculose () Doenças Renais () Doenças Respiratórias () Doenças Cardíacas () Doenças gastrointestinais () Doenças Reumáticas () Doenças sanguíneas
() Doenças Auto Imunes () Hipertensão () Doenças Neurológica () Câncer
15. **Na família alguém tem hipertensão?** () SIM () NÃO

16. **Quem da família possui ou possuía hipertensão?**
() Pai () Mãe () Avós () Outros _____
17. **Usou alguma medicação nos últimos 3 meses?**
() Antibióticos () Antiinflamatórios () Corticóides () Antidepressivos () Salicilatos
() Outros _____
18. **Faz uso de insulina?** () SIM () NÃO
19. **Faz uso de hipoglicemiante oral?** () SIM () NÃO
20. **Já teve alguma taquicardia?** () SIM () NÃO
21. **Você se sente sonolento ou cansado com frequência?** () SIM () NÃO
22. **Já sentiu dor no peito?** () SIM () NÃO
23. **Há quanto tempo?**
() Entre uma a três semanas () Quatro semanas ou mais
24. **Alguém da família já morreu por consequência de doença cardíaca?**
() Sim. () Não. () Não Sabe Informar **Quem?** _____
25. **Usa medicação para o coração?** () SIM () NÃO
26. **Faz uso de anti-hipertensivo?** () SIM () NÃO
27. **Alguém da família já sofreu derrame?** () SIM () NÃO () NSI
28. **Alguém da família já sofreu infarto?** () SIM () NÃO () NSI
29. **Tem dificuldade de enxergar?** () SIM () NÃO
30. **Faz reposição hormonal (anticoncepcional, levotiroxina)?** () SIM () NÃO
31. **Tem alergia a algum medicamento?** () SIM () NÃO
32. **Fumante?** () SIM () NÃO
33. **Qual tipo de cigarro que fuma**
() Não Fuma () Branco () Palha () Outro: _____
34. **Quantidade de cigarros por dia:** _____ cigarros.
35. **Ex-fumante?** () SIM () NÃO
36. **Quanto tempo parou?** _____
37. **Consome bebida alcoólica?** () SIM () NÃO
38. **Com qual a frequência?**
() Mais de uma vez ao dia () Diariamente () A cada 2 dias () Toda a semana () Mensalmente
39. **Você bebe água com frequência?** () SIM () NÃO
40. **Qual a quantidade de água você bebe por dia?**
() Menos de 500ml () Até 2000ml () Mais de 2000ml
41. **Tem o hábito de urinar a noite com frequência?** () SIM () NÃO
42. **Quantas vezes?** () 1-2 Vezes () 3-4 Vezes () Mais de 4 vezes
43. **Quantos quilos de sal você utiliza em um mês?** () Menos de 1kg () Até 2kg () Mais de 2Kg
44. **Quantas pessoas se alimentam em sua casa diariamente** _____
45. **Você tem o costume de adicionar sal depois dos alimentos prontos?** () SIM () NÃO
46. **Apresenta dificuldade para perder peso?** () SIM () NÃO
47. **Apresenta alterações visíveis na pele?** () SIM () NÃO
48. **Fraqueza muscular?** () SIM () NÃO
49. **Tremor noturno?** () SIM () NÃO
50. **Convulsões?** () SIM () NÃO
51. **Dores recorrentes na coluna?** () SIM () NÃO
52. **Dor articular?** () SIM () NÃO

CONTATO COM O VENENO/COMPORTAMENTAL

53. **Já teve contato com veneno agrícola (aplicou, entrou na lavoura recém-pulverizada, fez o preparo, lavou roupas e instrumentos de aplicação)?**
() nunca () direto () indireto
54. **Há quanto tempo aplica/contato venenos no trabalho?**
() Menos de 1 ano () De 1 a 5 anos () De 5 a 10 anos () De 10 a 20 anos () Mais de 20 anos
55. **Quanto tempo (horas diárias) tem contato com veneno?** _____ horas.
56. **Há quanto tempo atrás foi a última vez que teve contato com veneno?**
() Até 3 dias () De 3 a 7 dias () 2 a 3 semanas () 1 a 3 meses () 3 a 6 meses () 6 a 12 meses
() Mais de 1 ano **Com qual a frequência você aplica/contato veneno?**
() Diário () Semanal () Quinzenal () Mensal () Bimestral () Trimestral
57. **Imediatamente após o contato com o veneno você troca de roupas?**
() SIM () NÃO
58. **Lava as mãos?** () SIM () NÃO

59. **Toma banho?** () SIM () NÃO
60. **Onde é feita a lavagem de roupas quando em contato com o veneno?** () Separada da roupa da família
() Junto com a roupa da família
61. **Por quem é feita esta lavagem?**
() Aplicador () Família () Outra pessoa
62. **Recebeu treinamento de capacitação sobre venenos?** () SIM () NÃO
63. **Equipamentos de proteção individual** () SIM () NÃO
64. **Usa EPI nas atividades laborais (aplicação/reentrada)?** () Completo () Parcial () Não usa

ANEXO A – CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (ABEP)



Critério de Classificação Econômica Brasil

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é, exclusivamente de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de Itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	30-34	1
A2	25-29	5
B1	21-24	9
B2	17-20	14
C	11-16	36
D	6-10	31
E	0-5	4

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos

- Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há mais de 6 meses
- Bem alugado em caráter eventual
- Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Aspirador de Pó

Considerar mesmo que seja portátil e também máquina de limpar a vapor (Vaporetto).

Máquina de Lavar

Perguntar sobre máquina de lavar roupa, mas quando mencionado espontaneamente o tanquinho deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação entretanto, não é totalmente independente, pois uma geladeira duplex (de duas portas), vale tantos pontos quanto uma geladeira simples (uma porta) mais um freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	2 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	3 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	3 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	1 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "... conheço um sujeito que é obviamente

classe D, mas pelo critério é classe B..." não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA

CLASSE	Total BRASIL	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
A2	5	4	4	4	5	4	6	5	5	9
B1	9	5	5	6	8	9	10	10	7	9
B2	14	7	8	11	13	14	16	16	17	12
C	36	21	27	29	38	39	38	36	38	34
D	31	45	42	38	32	31	26	28	28	28
E	4	17	14	10	4	3	2	5	5	4

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207